

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ACAR Jacques

Né le 13 Avril 1931 à Dakar (Sénégal)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE DE LA POLIOMYELITE
ANTERIEURE AIGUE. PAR LA REACTION CINETIQUE DE SERO-NEUTRALISATION
DES VIRUS POLIOMYELITIQUES

Président : Monsieur P. MOLLARET - Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.),
 CHAMPY (C.), DEBRE (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.),
 LAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.),
 LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.),
 MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS
 RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN Léon BINET,
 Membre de l'Institut.

ASSEESSEUR Jean VERNE.

I. PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " {Prof.à titre personnel}.....	ETTORI (J.)
{Prof.à titre personnel}.....	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " {Prof. à titre personnel}	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
{Beaujon	SICARD (A.)
{Cochin	N.
{Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales{Pitié	CORDIER (G.)
{Saint-Antoine	GOSSET (J.)
{Salpêtrière.....	MOULONGUET (P.)
{Tenon.....	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES(F. de
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)

MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	(Cochin..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
(Pitié.....	DREYFUS (G.)
(St-Antoine.....	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Beudelocque
(Foch (Suresnes)	LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec).....	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)..	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin).....	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Prof. à titre personnel).....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière).....	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
" (Prof. à titre personnel).....	DEPARIS (M.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
" (Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L.C.)

MM.

Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)

MM.

Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.) JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) BOISSIER (J.) LECHAT (P.) DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.), M. conf., pr. s. ch. KELLERSHOHN KREIS (B.) PICHOT (P.) DUCHE (D.) DELBARRE (F.) CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.) CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) QUENU (L.)
Pathologie médicale	
Pédiatrie-Puériculture	
Pharmacologie	
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo-phtisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie	
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie ;	

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGÉS
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
	(ABOULKER (P.)
	(AMELINE (A.), pr. s. ch.
	(HUGUIER (J.)
	(OLIVIER (C.)
Clinique chirurgicale	(PADOVANI (P.)
	(POILLEUX (F.)
	(ROUX (M.)
	(VERNE (J.-M.)
	(DOMART (A.)
	(PERRAULT (M.)
Clinique médicale	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (S.)
	(GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	(MAYER (M.)
	(RAVINA (J.)
	(DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique	(OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.-CHARGES DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI (E.)
(LAUNAY (C.))

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.)
	Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
	(Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Bibliothécaires	(Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
	QUIEVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

..

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Le Professeur P. MOLLARET

Professeur de la Chaire de Clinique
des Maladies Infectieuses de l'Hôpital
Claude Bernard.
Médecin des Hôpitaux.
Croix de Guerre.

Avec ma profonde reconnaissance.
En modeste et respectueux témoignage d'admiration.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ R. LAPLANE

Qui m'a appris, chaque jour, à mieux
aimer le métier de Pédiâtre.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ R. BASTIN

Qui a marqué de sa bienveillance
l'incomparable enseignement qu'il
m'a offert.

A Qui je dois le sujet de ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon admiration
et de ma respectueuse affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G.L. DAGUET

Qui m'a si aimablement accueilli dans son
Laboratoire, à l'Hôpital St-Louis, et m'y
a offert le matériel de ce travail, son
expérience et ses conseils.

En amicale reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANGUERA

Dont les conseils en matière de statistique
m'ont été si précieux.

Sincères remerciements.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT
Monsieur le Professeur BROCC
Monsieur le Professeur de GAUDART D'ALLAINES
Monsieur le Professeur J. LENEGRE

Externat :

Monsieur le Professeur J. SENEQUE
Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE
Monsieur le Professeur J. HAMBURGER
Monsieur le Docteur P. TANRET
Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON
Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Externat en Premier :

Monsieur le Docteur L. POLLET
Monsieur le Docteur A. RAVINA

Internat :

Monsieur le Docteur R.A. MARQUEZY
Monsieur le Professeur P. MOLLARET
Monsieur le Docteur R. CATTAN
Monsieur le Professeur R. LAPLANE
Monsieur le Professeur J. LENEGRE
Monsieur le Professeur J. BERNARD
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Avec ma profonde reconnaissance.
En hommage respectueux.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

Monsieur le Professeur LEPINE

Qui m'a réservé un si précieux accueil
dans son Service.

Et ses Collaborateurs.

Mademoiselle M. FAURE

Chef de Laboratoire.

Directeur du Cours de Sérologie de
l'Institut Pasteur.

Les Professeurs du Cours d'Immunologie Générale et de
Sérologie

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY

Avec ma très profonde admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ P. TOURNIER

En remerciement pour son enseignement
et ses conseils.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PAYET

Doyen de la Faculté de Médecine de Dakar

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. ARMENGAUD

En remerciement pour leur accueil et leur
si précieux enseignement à l'Hôpital A. Le Dantec
à Dakar.

A TOUS CEUX QUI M'ONT INSTRUIT

- Monsieur le Professeur CH. DEBRAY
- Monsieur le Professeur agrégé M. GAULTIER
- Monsieur le Professeur agrégé G. RICHET
- Monsieur le Docteur PESTEL
- Monsieur le Docteur Ch. BACH
- Monsieur le Docteur J. CAMBIER

Messieurs les Assistants des Services qui m'ont accueilli

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

En Remerciement

Aux Chefs de Service

Qui m'ont permis de consulter leurs
archives pour l'édification de ce
travail.

Monsieur le Professeur J. CATHALA

Monsieur le Professeur R. TURPIN

Monsieur le Professeur J. MARIE

Monsieur le Docteur M. KAPLAN

Monsieur le Docteur Ph. SERINGE

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Docteur A. GROSSIORD

CHAPITRE Ier

GENERALITES - TECHNIQUES DE LABORATOIRE APPLIQUEES AU DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE DE LA POLIOMYELITIS ANTERIEURE AIGUE

Le diagnostic microbiologique précis de l'infection humaine par le virus poliomyélitique tire son importance de trois ordres de problèmes :

- Le premier est un problème clinique ; la forme paralytique, redoutable, de la maladie de Heine-Médis n'est qu'un des aspects, le plus rare, de l'infection poliomyélitique ; les formes mineures, inapparentes ou inhabituelles dans leur expression méritent également un diagnostic. En un temps où d'autres entérovirus se réclament d'une pathologie apparentée à celle de la poliomyélite et où la vaccination préventive entend faire disparaître l'aspect épidémique de la maladie, on conçoit que la connaissance, en clinique, des frontières exactes de l'infection poliomyélitique soit une préoccupation majeure.

- Le second est un problème épidémiologique ; dépister l'infection, quel qu'en soit le type, suivre la diffusion du virus d'un sujet réceptif à l'autre, s'assurer de l'immunisation spontanée ou vaccinale d'une famille ou d'une collectivité donc contrôler l'extension éventuelle d'une bouffée épidémique de la maladie, tout ceci dépend encore des données microbiologiques que l'on aura réunies.

- Le troisième problème tient à la pathogénie de la poliomyélite ; la connaissance précise des modalités de l'infec-

tion et de l'immunisation spontanée permettra de réaliser une vaccination préventive aussi proche que possible des conditions naturelles d'infestation et de développement d'une immunité solide.

.
. .

La maladie humaine et la maladie animale expérimentale ont pu être étudiées grâce aux techniques de laboratoire sans cesse perfectionnées depuis vingt-cinq ans.

Le mode de pénétration du virus; l'abondance de l'infestation; le lieu de multiplication; la diffusion du virus et sa présence dans le sang ainsi que dans divers tissus; la sensibilité des cellules au virus; son excrétion, son abondance et sa durée; les facteurs qui l'amènent à se localiser sur le système nerveux central; l'immunité avec ses supports humoraux et tissulaires : tels sont les principaux points qui ont été abordés par les chercheurs grâce à l'isolement et à la culture du virus, et aux techniques sérologiques spécifiques. C'est en effet sur ces deux éléments que repose le diagnostic biologique de la poliomyélite.

Nous nous proposons d'en rappeler brièvement les principales techniques et d'exposer les résultats obtenus, en clinique, grâce à l'une d'entre elles.

ISOLEMENT ET TYPAGE DU VIRUS

Le virus de la poliomyélite fut découvert en 1909 par LANDSTEINER et POPPER, qui avaient réussi la transmission expérimentale de la maladie au singe. En 1939, ARMSTRONG adapte au rat du coton et à la souris blanche la souche "lansing" et permet ainsi l'extension des techniques de laboratoire jusque là difficilement utilisables sur le seul animal réceptif, le singe.

Mais c'est à partir des travaux d'ENDERS, WELLER et ROBBINS (1949) sur la multiplication des virus poliomyélitiques, en cultures de tissus humains et simiens, que les techniques d'isolement et de typage du virus prennent leur essor (34, 36).

Le démembrement des virus poliomyélitiques et la classification des virus apparentés suscitent de nombreux travaux (8, 14, 18, 19, 102) et aboutissent, en 1957, à grouper les virus entériques humains en trois catégories :

- les virus poliomyélitiques ;
- les virus coxsackie ;
- les virus E.C.H.O.

Les virus poliomyélitiques sont de trois types : (I) ancienne souche Brunhilde, (II) ancienne souche Lansing, (III) ancienne souche Léon. Le virus polio IV, proposé par Mme VIROSHILOVA en 1956, se rapproche du virus coxsackie A7 dont il est un variant (144).

L'isolement des virus poliomyélitiques et leur typage se font en cultures de tissu. Le rein de singe est le tissu le plus couramment employé ; toutefois, de nombreux autres tissus ont été utilisés : tissus embryonnaires humains (peau, rein, poumon...), humains (testicules, rein, amygdales) ; simiens (testicules, rein, poumon...), provenant de singes d'espèce dif-

férente. De nombreux travaux ont par ailleurs défini la susceptibilité comparée de ces tissus au virus poliomyélitique (3, 33, 58, 66, 71, 95, 149, 150, 151).

L'inoculation des tubes de culture de cellules se fait à partir d'un matériel varié provenant du malade : prélèvements de gorge, selles, produit d'écouvillonnage rectal, L.C.R., sang et, éventuellement, prélèvements anatomiques, de tissu nerveux en particulier, mais aussi d'organes lymphoïdes.

La présence du virus et sa multiplication donnent lieu à un effet cytopathogène, morphologiquement défini, qui détruit progressivement mais rapidement la culture. L'appréciation de cet effet est soit microscopique (113), soit chimique (127), grâce à l'indicateur coloré du milieu de culture qui cesse de virer dès le moment où la culture cellulaire altérée ne maintient plus son activité métabolique.

L'identification et le typage du virus se font avec les anti-sérums spécifiques qui neutralisent le virus poliomyélitique en cause (29, 34, 80, 94, 112).

D'autres cultures cellulaires sont utilisées pour l'isolement des virus poliomyélitiques ; ce sont des tissus cancéreux d'origine humaine : la culture continue des cellules He La (GEY, 1952) et celle de cellules K.B. (EAGLE, 1956) sont les plus courantes. Ces cultures de tissus sont faciles à entretenir ; leur sensibilité aux virus poliomyélitiques a été prouvée et comparée aux autres cultures cellulaires. Leur rapidité de croissance assure leur richesse en virus. Elles ont permis de faire entrer dans la routine les techniques virologiques et sérologiques.

LES TECHNIQUES SEROLOGIQUES SPECIFIQUES

Elles tendent à détecter et à doser les anticorps humoraux anti-poliomyélitiques.

En présence de l'antigène spécifique, les propriétés de floculation (I28), de fixation du complément ou de neutralisation, sont utilisées dans les différents types de réaction. Ce sont les anticorps neutralisant le virus et fixant le complément qui sont le plus couramment recherchés et dosés.

A- Réaction de fixation du complément

Elle fut introduite pour la poliomyélite en 1950 par CASALS et OLITSKY (15) et s'est perfectionnée après les travaux de SVEDMYR, ENDERS et HOLLOWAY (1952) (136) qui ont mis au point la préparation d'un antigène à partir de cultures de tissus, infectées.

L'épreuve est conduite suivant la technique habituelle, mettant en présence le sérum du malade, à dilutions croissantes, les antigènes spécifiques, le complément et un système hémolytique.

La préparation des antigènes et l'obtention d'une stricte spécificité de type sont difficiles. C'est dire l'importance de la mise au point et de l'étalonnage rigoureux de la technique qui, alors, dans le même laboratoire, acquiert sa valeur diagnostique.(6, 7, 54, 100, 107).

Pour certains, les anticorps fixant le complément apparaîtraient un peu plus tard que les anticorps neutralisants, pendant la phase aiguë de la maladie, et ils diminueraient à distance de la maladie aiguë, plus vite que les anticorps neutralisants.

L'utilisation simultanée d'une technique de fixation du complément et de séro-neutralisation est proposée, en pratique, pour porter un diagnostic sérologique avec sécurité (LENNETTE, 1957) (74).

B- Réaction de séro-neutralisation

Le mélange d'un sérum et d'un matériel infectant connu, inoculé à un "hôte" sensible, permet de déceler et éventuellement de titrer, par des dilutions successives de sérum, les anticorps "neutralisants" présents dans le sérum.

Cette réaction fut d'abord utilisée sur l'animal. Les applications pratiques de la méthode restent des plus limitées, tant que le singe est le seul hôte sensible connu. La découverte du caractère pathogène du virus de type 2 pour les muridés permet d'utiliser plus largement la séro-neutralisation dans les enquêtes épidémiologiques (test sur la souris par voie intra-cérébrale). HABEL et LI (1951) (50), par la voie d'introduction intraspinale, étendent la séro-neutralisation chez la souris, aux trois types de virus.

En 1950, ROBBINS, ENDERS et WELLER observent et décrivent la destruction cellulaire que produit le virus poliomyélitique en cultures de tissu embryonnaire humain, et l'action protectrice sur la culture de l'adjonction de l'antisérum homologue.

C'est de là que naissent les techniques de séro-neutralisation qui entrent dans la pratique courante : une culture de tissu saine, âgée de quelques jours, en tubes stationnaires ou roulants, est inoculée après changement du milieu avec un mélange virus et sérum à tester. Trois à sept jours après cette inoculation, la lecture est faite. Tout effet cytopathogène témoigne de la non-protection de la culture, donc de la négativité du test (107).

Si, schématiquement, toutes les réactions de séro-neutralisation en cultures de tissu sont basées sur les mêmes éléments, le mode d'introduction de ces éléments, leur proportion et les critères de lecture entraînent un nombre considérable de variantes qui représentent autant de techniques propres à chaque biologiste :

- le choix de la culture cellulaire, son âge, son milieu, les cellules de rein de singe trypsinisées et les cellules He La sont les plus fréquemment employées ;

- les souches de virus ; la dose de virus introduite dans la réaction. LEDINKO, RIORDAN et MELNICK ont montré la relation mathématique qui existe entre la quantité de virus introduite et le titre du sérum constaté (71, 146) ;

- les conditions de contact entre le virus et le sérum à tester ; leurs proportions relatives, la durée de contact, la température d'incubation, le milieu, sont autant de facteurs que seule la connaissance précise de la cinétique et du mécanisme intime de la réaction de neutralisation permet de définir. (DULBECCO et VOGT) (MANDEL) (91) ;

- le système de lecture : les jours de lecture, la standardisation des témoins, l'effet observé : microscopique de cytopathogénicité ou métabolique à l'indicateur de pH.

Il est hors du propos de ce travail de décrire complètement les différentes techniques de séro-neutralisation (29, 47, 85, 105, 148) ; nous rappellerons seulement les caractéristiques des principales.

1- La méthode dite "standard" se fait sur culture de rein de singe. Le contact entre sérum et virus se fait pendant une heure, à la température du laboratoire. Le titrage du virus est mené de façon à avoir 100 DICT₅₀ par unité de volume du mé-

lange. La lecture microscopique de l'effet cytopathogène commence trois jours après incubation à 37° de la culture inoculée (107).

2- Les méthodes utilisant le test colorimétrique du pH (SALK, YOUNGNER et WARD, 1954, sur cellules trypsinisées de rein de singe (127) (LIPTON et STEIGMAN, 1955, sur cellules He La) (88).

Une quantité de cellules standard est ajoutée au mélange virus-sérum où ont été introduits 100 DICT₅₀ de virus.

Après sept jours d'incubation, la coloration du rouge de phénol dans le milieu sert comme indicateur de l'activité virale. L'effet cytopathogène du virus tue la culture et l'index coloré ne vire pas, tandis que la culture protégée fait virer le milieu au jaune.

3- La technique de GARD (1957), reprise en France par SOHIER : sur culture de cellules He La, on introduit un virus titré à 1000 DICT₅₀ pour 0,1 ml dans un mélange comprenant neuf parties de sérum pour une partie de virus. Le temps de contact est long (six heures à 37° et une nuit au réfrigérateur). La lecture se fait microscopiquement à un, quatre, six et huit jours (42, 131).

4- La réaction cinétique de séro-neutralisation de LEPINE et ROGER (1959), qui nous occupe dans ce travail, sera exposée en détail dans le chapitre suivant (79).

Les résultats obtenus par ces techniques sont différents : les taux observés avec les méthodes au pH sont plus élevés que ceux observés par la technique classique ; la méthode de GARD paraît mettre en évidence des anticorps là où la technique classique n'en détectait pas (SOHIER) (131).

Certes, la sensibilité de ces méthodes est différente et permet de déceler une quantité plus ou moins grande de l'anticorps, mais intervient également le caractère qualitatif propre de l'anticorps et particulièrement son avidité. Celle-ci influe sur la stabilité du complexe antigène-anticorps, donc sur l'effet neutralisant, et l'on conçoit que, selon les modalités techniques, on puisse déceler des anticorps d'avidité différente (SABIN, 1957) (13, 125).

On peut néanmoins déplorer l'absence de standardisation internationale pour la séro-neutralisation, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus dans les différents pays.

En matière de diagnostic de la poliomyélite, la séro-neutralisation est un test dont l'interprétation doit être rigoureuse. Le taux maximum d'anticorps est atteint rapidement et ne décroît que très lentement sans disparaître complètement. Seul l'accroissement du taux d'anticorps assure le diagnostic.

Il reste préférable, dans tous les cas, de confronter la double information virologique et sérologique, sur les anticorps fixant le complément et sur les anticorps neutralisants.

.
. .

CHAPITRE II

Le présent travail a pour objet l'analyse des résultats diagnostiques obtenus, en pratique clinique courante, par la technique cinétique de séro-neutralisation des virus poliomyélitiques (P. LEPINE, F. ROGER, A. ROGER, 1959).

.
..

MATERIEL ET METHODES

Un fichier de 385 observations a été constitué à partir du fichier d'ensemble des séro-neutralisations des virus poliomyélitiques, pratiquées au Laboratoire Central de l'Hôpital St-Louis, entre le mois de juillet 1959 et le mois de janvier 1961.

Le test sérologique avait été demandé au cours d'affections fébriles, méningées ou neurologiques, poliomyélitiques, et non poliomyélitiques lorsque, à un moment ou l'autre de l'évolution, la clinique s'avérait incapable de trancher une hésitation diagnostique.

Nous avons pu, grâce à la compréhension des Chefs de Service, étudier séparément les dossiers de ces sujets, selon le schéma suivant :

- Nom, prénom
- Age, sexe, adresse
- Date et signes du début clinique de la maladie
- Phase d'état :
 - . signes méningés (début
 - . paralysies spinales (durée d'extension
 - (topographie
 - . signes bulbaires
 - . signes encéphaliques
 - . aspect et durée de la courbe thermique
 - . autres signes
- Evolution clinique immédiate et à distance
- Résultats de l'hémogramme
- Résultats de l'étude chimique et cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien.
- Date et type du prélèvement effectué pour la recherche du virus.
- Résultats des tests sérologiques de neutralisation des virus poliomyélitiques.
- Autres tests sérologiques pratiqués.
- Résultats de l'enquête épidémiologique.

.
..

Sans triage préalable, nous avons dépouillé les observations selon l'ordre chronologique présenté par le fichier du Laboratoire Central de l'Hôpital St-Louis.

Les observations ont été réunies :

- A l'Hôpital Claude Bernard, dans les services du Professeur MOLLARET et du Professeur BASTIN.
- A l'Hôpital Trousseau, dans les services du Professeur LAPLANE, du Professeur TURPIN et du Docteur SERINGE.

- A l'Hôpital des Enfants-Malades, dans les services du Professeur CATHALA, du Professeur Julien MARIE.

- A l'Hôpital Bretonneau, dans les services du Docteur KAPLAN et du Docteur WEIL.

- A l'Hôpital Saint-Louis, dans le service du Professeur J. BERNARD.

- A l'Hôpital R. Poincaré, dans le service du Docteur GROSSIORD.

.
..

L'âge des malades s'étale entre 7 jours et 67 ans.

La répartition des dossiers se fait comme suit :

- 96 poliomyélites à manifestations neurologiques, dont le diagnostic clinique a été confirmé par l'isolement du virus ;

- 78 poliomyélites paralytiques probables sur l'examen clinique ;

- 6 poliomyélites inapparentes ou larvées prouvées par l'isolement de virus ;

- 107 dossiers de méningites lymphocytaires ont fait l'objet d'examens sérologiques, alors que les essais d'isolement de virus dans les selles n'avaient pas décelé de virus poliomyélitique ;

- 98 dossiers dont 16 méningo-encéphalites, 3 ataxies cérébelleuses aiguës, 2 méningites purulentes, 10 paralysies faciales, 10 troubles moteurs n'évoquant pas cliniquement la poliomyélite, 53 malades atteints d'affections diverses (pneumopathies, R.A.A., maladies éruptives...), 4 syndromes de GUILLAIN et BARRE ont été testés sérologiquement.

.
..

A- RECHERCHE DE VIRUS

Sur l'ensemble des 385 dossiers, il y a eu : 303 recherches de virus, avec isolement de virus 132 fois ; la répartition d'ensemble étant :

- 103 virus poliomyélitiques ;
- 19 entéro-virus, dont 13 virus E.C.H.O. (6 non identifiés)
- 5 coxsackies A ;
- 3 coxsackies B ;
- 4 adéno-virus ;
- 2 herpès.

4 fois, 2 virus étaient associés chez un même malade.

Les tentatives d'isolement ont toujours porté au moins sur un échantillon de selles ; selon les cas : sur des produits d'écouvillonnages de gorge, sur des L.C.R., et éventuellement sur plusieurs échantillons de selles. Les conditions de prélèvement et de transport n'ont que rarement été idéales (date des prélèvements, transmission rapide et à basse température vers le laboratoire de virologie).

Ces examens ont été pratiqués par différents laboratoires :

- Au Service des Virus de l'Institut Pasteur, les isollements et les typages des virus poliomyélitiques ont été faits sur cultures de cellules de rein de singe. Le matériel testé n'a pas été systématiquement inoculé au souriceau nouveau-né : 25 prélèvements seulement, provenant de méningites lymphocytaires, méningo-encéphalites et affections fébriles diverses, ont été testés sur souriceau nouveau-né.

- Au Laboratoire Central de l'Hôpital Claude Bernard, les isolements et les typages ont été faits sur cellules K.B.

- Au Laboratoire Central de l'Hôpital Saint-Louis, les cultures de cellules K.B. ont également été utilisées, mais dans une technique originale (G.L. DAGUET, F. ROGER et A. ROGER, 1961) (21), complémentaire de la technique cinétique de séro-neutralisation. L'extrait de selles, réalisé directement par homogénéisation dans le milieu de culture est ensuite centrifugé. L'extrait est réparti en 15 tubes : 3 tubes témoins, 3 tubes par immun sérum spécifique et 3 tubes contenant un mélange des trois immuns sérums. Après une incubation de trois heures à 37°C, chaque tube reçoit 27 000 cellules K.B, est recouvert d'huile de vaseline puis porté à l'étuve à 37°. L'examen microscopique des tubes s'effectue chaque jour. L'isolement et le typage du virus se trouve assurés en moyenne en trois jours. 87 prélèvements ont été traités par cette dernière technique, 59 prélèvements venaient de malades poliomyélitiques, 33 fois un virus a été isolé (56 % des cas).

B- LES REACTIONS SEROLOGIQUES SPECIFIQUES

1- La recherche des anticorps fixant le complément n'a pas fait l'objet, dans ce travail, d'une étude suivie. Quelques cas seulement ont bénéficié de cette réaction pratiquée dans le service de virologie de l'Institut Pasteur. Qu'il suffise de rappeler ici l'intérêt diagnostique de cette réaction maniée avec soin et interprétée parallèlement à la séro-neutralisation.

2- Les anticorps neutralisants ont été recherchés par la réaction cinétique de séro-neutralisation (P. LEPINE, F. ROGER A. ROGER) (78-79), dans le Laboratoire Central de l'Hôpital St-Louis, par les soins du Docteur G.L. DAGUET.

Le principe général de cette technique revient à tester les dilutions de sérum, vis à vis d'une dose de virus définie comme nécessaire et suffisante pour lyser à 100 % le système cellulaire K.B. en test, après trois jours d'incubation à 37°.

I- LES REACTIFS

a- Les milieux : le milieu de base ("milieu synthétique à l'hydrolysate de caséine", LEPINE et collaborateurs, 1957)(82) est complété par :

- une solution tampon, solution de "Tris" (hydroxyméthyl-amino-méthane, GOMORI, 1946) (49) ;

- du sérum de veau, contrôlé, ne contenant pas d'anticorps antipoliomyélitiques, ni de facteurs toxiques, assurant une bonne pousse cellulaire ;

- des antibiotiques : 200.000 U.O de pénicilline et 50 mg de streptomycine par litre de milieu.

Les milieux sont stérilisés sur filtre Seitz, avec disque EKS.

b- La culture cellulaire : les cellules K.B (EAGLE, 1956) (33) entretenues au contact du verre, en boîtes de Roux, sont séparées par trypsinisation, selon le procédé de DULBECCO et VOGT (1954) (32). On peut alors compter les cellules et préparer la suspension du nombre de cellules données par ml.

c- Les souches de virus : les souches Mahoney pour le type I, MEF₁ pour le type II, et Saukett pour le type III, ont été utilisées (suspensions stocks préparées sur cellules K.B.).

d- Les sérums à tester ont été stockés en ampoules scellées dès leur arrivée au Laboratoire, à -20°C, jusqu'au jour du test, où l'on procède à leur inactivation par chauffage à 56° pendant une demi-heure.

2- LES TITRAGES DES VIRUS

Ils ont été pratiqués dans les conditions de la réaction.

Les dilutions de virus sont échelonnées de 0,5 log en 0,5 log, de 10^{-1} à $10^{-8,5}$; pour chaque dilution, on utilise six tubes. Les réactifs introduits et les temps d'incubation se font exactement dans les mêmes conditions que pour la réaction de séro-neutralisation, le sérum à tester en moins.

La lecture se fait au microscope, à deux jours, puis à trois jours, et détermine ainsi le titre minimum de virus qui, au troisième jour, a détruit les cultures cellulaires à 100 %, lorsqu'au deuxième jour, dans les mêmes tubes, on n'avait pu observer aucune destruction, ou seulement une lyse très partielle.

3- LA REACTION DE SERO-NEUTRALISATION

On dilue 0,05 ml de sérum à tester, de demi en demi, et on met en présence de 0,45 ml de virus, à la dilution convenable, dans du milieu au "Tris", sans sérum de veau ; le sérum examiné est donc dilué au 1/10 dans la suspension de virus. On prépare deux tubes de sérum par dilution et par virus.

L'incubation se fait pendant trois heures, à 37°C. Puis on ajoute dans tous les tubes 0,25 ml d'une suspension à 100.000 cellules par ml, dans du milieu au "Tris" sans sérum de veau.

Après une demi-heure, à la température du laboratoire, on ajoute enfin 0,25 ml de milieu au "Tris" à 40 % de sérum. On recouvre d'huile de vaseline et on porte à 37°C jusqu'au moment de la lecture.

Chaque protocole comporte les témoins sérums positifs et négatifs, les témoins cellules et les témoins virus ; ces derniers sont divisés en trois groupes de tubes : d'une part, ceux qui

contiennent le virus à la dilution utilisée, d'autre part, deux groupes contenant respectivement une dilution de virus de 1 log au-dessus, et 1 log au-dessous de la dilution utilisée. Ces groupes témoins virus assurent le contrôle simultané du titre du virus avec la réaction.

La lecture microscopique est faite avec le microscope à plancton de Zeiss. Le deuxième jour, les témoins virus sont intacts ; le troisième jour, ils sont détruits, sauf à la dilution 1 log au-dessus de la dilution utilisée.

L'ensemble de la réaction est lu le troisième jour : le sérum est considéré positif à un certain taux pour un virus lorsqu'il protège la culture dans les deux tubes réactifs correspondant au type de virus et à la dilution.

L'expression du titre du sérum se fait par l'inverse de la plus haute dilution (en dilution finale), neutralisant totalement le virus (10, 20, 40, 80, 160, etc...)

Les résultats de cette lecture ont été confrontés chaque fois avec une lecture de l'effet pH au sixième ou au septième jour, selon les protocoles.

La spécificité et la fidélité de cette réaction ont été déjà étudiées dans les travaux de P. LEPINE, F. ROGER et A. ROGER 1960, et de G.L. DAGUET, 1960. (20, 76, 77).

La réaction avait été utilisée comparativement avec la méthode "standard" de recherche des anticorps neutralisants, par ces mêmes auteurs en 1959. Il n'y a, par contre, jamais eu de parallélisme établi, à notre connaissance, entre les taux d'anticorps mesurés par les différentes méthodes de séro-neutralisation.

La reproductibilité de la réaction, définissant la marge

d'interprétation des taux obtenus, a été testée en pratiquant sur 81 échantillons de sérum deux tests à quelques jours d'intervalle ; 17 fois, les résultats obtenus différaient entre eux, au plus de 2 dilutions pour un type de virus. Pour cela, il nous faut insister sur l'importance considérable de traiter les sérums appartenant à un même malade, dans un même protocole et de tenir compte, dans ce cas seulement, des variations de 2 dilutions au moins, pour considérer qu'il existe une variation significative du taux d'anticorps.

.
..

Cette réaction a été pratiquée dans les 385 cas considérés ici.

- Dans les 180 poliomyélites paralytiques et non paralytiques, les examens sérologiques sont ainsi répartis :

- . 33 prélèvements uniques ;
- . 95 cas ont eu 2 prélèvements ;
- . 47 cas ont eu 3 prélèvements ;
- . 5 cas ont eu plus de 3 prélèvements ;

(82 fois, sur les 180 cas, le premier prélèvement avait été fait dans la première semaine).

- Dans les 205 autres cas :

- . 65 fois il n'y a eu qu'un seul prélèvement ;
- . 110 fois il y a eu 2 prélèvements ;
- . 26 fois il y a eu 3 prélèvements ;
- . 4 fois il y a eu plus de 3 prélèvements.

(106 fois, le prélèvement a été fait dans la première semaine).

Rappelons que, dans le cas idéal, il aurait été souhaitable que tous les malades subissent au moins deux prélèvements de sang, l'un précoce, la première semaine, l'autre tardif, quinze à vingt jours après.

- 5 fois, en outre, les réactions de séro-neutralisation ont été pratiquées sur des échantillons de liquide céphalo-rachidien (STEIGMAN, LIPTON et DIZON) (135). Certains auteurs étrangers (STEIGMAN, LIPTON) (134) ont également proposé de rechercher les anticorps muqueux neutralisants dans les extraits de selles de poliomyélitiques. Nous n'avons pu entreprendre cette recherche dans aucun cas.

..

CHAPITRE III

ANALYSE DES RESULTATS

L'interprétation des résultats obtenus par la réaction "cinétique de séro-neutralisation" repose sur :

A- DEUX ELEMENTS

- les taux d'anticorps observés ;
- et leur évolution dans le temps.

1- Le premier élément, que nous appellerons "critère de niveau", est sans doute le plus discutable, étant donné la persistance prolongée des anticorps neutralisants après un premier contact avec l'un des virus poliomyélitiques. Si l'exclusion de la maladie poliomyélitique est valable, en l'absence d'anticorps neutralisants détectés par cette réaction spécifique, il n'en est pas de même de l'affirmation diagnostique devant une maladie en cours, lorsque l'on possède un taux d'anticorps unique, ou stationnaire à plusieurs examens.

2- Le second élément ou "critère évolutif des taux" est de valeur. Une variation croissante de deux dilutions ou plus, entre un sérum précoce et un sérum tardif, apporte une très haute probabilité diagnostique, sinon une véritable certitude.

A l'inverse, une variation décroissante, au cours d'un épisode pathologique, pose le problème des réponses hétérologues, ou croisées, des anticorps à des antigènes voisins ou lointains.

B- UNE CONFRONTATION DES DIFFERENTES DONNEES DIAGNOSTIQUES

1- La clinique au premier chef.

2- Les renseignements épidémiologiques et, tout particulièrement, ceux que l'on peut obtenir par l'examen clinique, virologique et sérologique de chacun des sujets contacts : c'est dire l'importance majeure des enquêtes familiales.

3- Les résultats de la recherche de virus.

4- Les résultats des autres données sérologiques, certes la réaction de fixation du complément de la poliomyélite, mais aussi les sérologies spécifiques des maladies bactériennes, rickettsiennes ou virales, capables de prendre l'aspect clinique de telle ou telle forme de l'infection poliomyélitique.

.
. .

Le plan de ce travail comporte :

1- Un exposé analytique des observations réunies, et des résultats apportés par la séro-neutralisation des virus poliomyélitiques, dans chaque cas, que le diagnostic de poliomyélite antérieure aiguë ait été définitivement retenu ou non.

2- Une discussion des informations obtenues, selon le schéma exposé au paragraphe précédent, pour tenter de préciser l'importance de la réaction de séro-neutralisation des virus lorsqu'elle est utilisée en clinique humaine dans un but diagnostique.

.
. .

Nous avons groupé les 385 observations à analyser selon une classification arbitraire basée sur le tableau clinique et les résultats de l'enquête virologique :

a- Les poliomyélites spinales, bulbaires et encéphalitiques où deux groupes apparaissent :

- les cas où l'isolement d'un virus poliomyélitique assure le diagnostic ;

- les cas où, sans isolement de virus, un tableau clinique éloquent a suffi pour porter le diagnostic. Ce dernier groupe n'intéresse que des malades atteints de paralysies à topographies spinale ou spino-bulbaire dont les caractères suggéraient hautement le diagnostic. Ces diagnostics purement cliniques ne sont pas exempts de toute critique puisque des entéro-virus non poliomyélitiques seraient capables d'entraîner des paralysies comparables à celles de la maladie de Heine Médin. Néanmoins, la grande majorité des paralysies de type poliomyélitique observées en clinique restent l'apanage des trois poliovirus (MEYER et coll. 1960) (96).

L'étude dans un même groupe de ces deux catégories de sujets nous a paru intéressante pour y comparer la fréquence des informations diagnostiques apportées par la réaction cinétique de séro-neutralisation. Nous verrons que les résultats en sont comparables.

b- Les méningites lymphocytaires isolées où l'on peut distinguer :

- des poliomyélites à forme méningée ;
- des méningites lymphocytaires de causes diverses ;
- des méningites lymphocytaires de cause non reconnue.

c- Les affections du système nerveux où le diagnostic de poliomyélite avait été évoqué soit à titre systématique, soit transitoirement :

- méningo-encéphalites ;
- ataxies cérébelleuses aiguës solitaires et curables ;
- paralysies faciales apparemment isolées ;
- syndromes de GUILLAIN BARRE.

d- Les affections aiguës, diverses où généralement la clinique ne pouvait en aucune façon appuyer un diagnostic de poliomyélite.

.
..

Dans chacun des groupes ainsi définis, il nous a paru utile de séparer les observations en fonction de l'âge des sujets :

- de 0 à 1 an : car 1 an semble être la limite extrême de persistance des anticorps maternels passivement transmis (GELFAND et Coll., 1960) (45) ;

- de 1 à 7 ans : c'est autour de l'âge de 7 ans que les sondages sérologiques effectués en France ces dernières années (LELONG et Coll., DEBRE et Coll., SOHIER et Coll.) (25, 26, 27, 72, 132), situent l'acquisition spontanée de deux anticorps antipoliomyelitiques au moins, pour 50 % des sujets.

- de 7 à 18 ans ;

- au-delà de 18 ans.

I- LES POLIOMYELITES SPINALES, BULBAIRES ET ENCEPHALITIKES

A- DE 0 à I AN

Au total : 12 cas.

- 9 fois, le virus a été recherché, 5 fois il a été isolé : 3 virus de type I, 2 virus de type III.

- 9 fois, 2 ou plusieurs prélèvements de sérum ont été pratiqués, 7 fois dans les conditions souhaitables de prélèvement précoce et tardif, 6 fois on a pu observer une élévation significative du taux des anticorps (de 2 à 9 dilutions) (cf Tableau I).

Si la clinique était parlante dans 11 cas, qui se présentaient sous la forme spinale (10 cas) ou spino-bulbaire (1 cas) de la maladie, 1 fois une forme encéphalitique avec syndrome parkinsonien a été rattachée à l'infection poliomyélique grâce à l'isolement d'un virus de type III et à l'ascension significative des anticorps correspondant à ce type. (Observation n°8).

Dans ces cas, la sérologie a apporté : soit une confirmation diagnostique (observations n° 3,4,7,8,10,12) ; soit une indication de type, dans les cas où, le diagnostic reposant sur la clinique et l'isolement de virus, l'anticorps correspondant a été trouvé isolé (observations n° 2,5,9,11).

La présence d'anticorps contre plusieurs types de virus dans ce groupe de nourrissons, est relativement fréquente (observations n° 1,3,4,6). Il s'agit en principe, d'anticorps

passivement transmis par la mère, dont l'interprétation impose une recherche à type comparatif des anticorps neutralisants maternels :

Tantôt le taux des anticorps maternels est plus élevé ou égal à celui du nourrisson : deux hypothèses sont alors possibles :

a- Anticorps passivement transmis au nourrisson : dans ce cas, le taux diminue aux dosages successifs.

b- Infection poliomyélitique familiale en cours : l'évolution des taux est alors à suivre chez les divers membres de la famille (tel était le cas de notre observation n°3).

Tantôt le taux des anticorps maternels est inférieur à celui du nourrisson : les anticorps de celui-ci sont alors sûrement le fait de l'infection spécifique (tel était le cas de l'observation n°2).

La possibilité de réponse hétérotypique ne peut être exclue dans l'observation n°7 : poliomyélite très probablement de type I, avec apparition secondaire d'un taux faible au type II. Des prélèvements tardifs auraient été souhaitables.

De la lecture du Tableau I, il apparaît que le taux maximum d'anticorps neutralisants est atteint au-delà du quinzième jour de la maladie dans la plupart des cas. Ce taux maximum est généralement haut : 7 fois sur 12 il atteint ou dépasse 1280.

T A B L E A U N° I

No	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	Réaction de séro-neutralisation											Type clinique Particularité
						J O U R S					M O I S					ANS 1 - 2	
						5	10	15	20	25	30	2	3	6	10		
1	REG.Sop.	1 mois 1/2	F	N	1 2 3					1280 40 N	2560 40 N					F. monoplégique	
2	BER.Dan.	2 mois	M	I	1 2 3	640 N N			640 N N							F. monoplégique	
3	FAB.Gin.	4 mois	F	I	1 2 3	10 N 20		160 N 40				≥ 5120 N 40				F. diplégique	
4	PEL.Did.	4 mois 1/2	M	III	1 2 3			N 10 320		N 10 1280						F. triplégique	
5	LAN.Eti.	6 mois	M	N.	1 2 3								N N 2560			F. monoplégique	
6	GIR.Pat.	6 mois	M	I	1 2 3	80 40 20										F. quadriplé- gique	
7	GUE.Syl.	7 mois	F	N.R.	1 2 3	100 N N			800 10 N							F. monoplégique	
8	LAU.And.	8 mois	M	III	1 2 3	N N N N 320 320			N N 640		N N 1280					F. extra pyrami- dale non pa- ralytique	
9	SCH.Thi.	8 mois	M	N.R.	1 2 3						640 N N					F. monoplégique + VI droit	
10	ANA.Far.	8 mois	M	N.	1 2 3			320 N N			2560 N N					F. diplégique	
11	GAR.Mic.	11 mois	F	N.	1 2 3		320 N N		640 N N		640 N N					F. monoplégique	
12	DEL.Her.	11 mois	M	N.R.	1 2 3		320 N N		1280 N N							F. monoplégique	

N. = Recherche négative.
N.R. = Virus non recherché.

n			ANS		Type clinique
S					Particularités
3	6	10	1	2	
					F. monoplégique
					F. monoplégique
					F. diplégique
					F. triplégique
N					F. monoplégique
N					
2560					F. quadriplégique
					F. monoplégique
					F. extra pyrami- dale non pa- ralytique
					F. monoplégique + VI droit
					F. diplégique
					F. monoplégique
					F. monoplégique

B- DE I à 7 ANS

Au total : 30 cas.

- 27 fois, le virus a été recherché, 21 fois il a été isolé : 11 virus de type I, 5 virus de type II, 5 virus de type III.

- Dans 20 cas, 2 prélèvements de sérum ou plus, ont été effectués : 15 fois dans les conditions souhaitables d'un échantillon précoce (avant le 10ème jour) et d'un échantillon tardif. 9 fois, une élévation significative des anticorps a été constatée de 2 à 4 dilutions de sérum. (cf Tableau n°II).

Dans la grande majorité des cas, l'aspect clinique suffisait à la probabilité diagnostique. Les observations n° 17, 18 et 29, plus particulières, ont bénéficié toutes les trois de l'isolement de virus, et deux d'entre elles (17 et 29) ont présenté une élévation significative du taux des anticorps neutralisants.

- L'observation n°17 concerne une ataxie cérébelleuse aiguë à laquelle était associée une paralysie faciale gauche : virus isolé de type II.

- L'observation n°18 : hémiplégie gauche avec signe de Babinski, complètement régressive, chez un enfant de 3 ans I/2, avec isolement de virus de type I les 10ème et 35ème jours de la maladie et séro-neutralisation concordante. Le diagnostic de ce cas a été discuté dans un travail antérieur (Y. COHEN, 1960)(17)

- L'observation n°29 associait un coma et des paralysies des nerfs oculaires moteurs droits à des secousses du globe oculaire.

Sur les 30 observations dépouillées, nous avons constaté 7 fois une extrême discrétion des anomalies cytologiques du liquide céphalo-rachidien atteignant au plus 7 éléments.

- L'observation n°1 mérite, à ce propos, un bref résumé : l'enfant DUP... Mon..., âgée de 1 an, est hospitalisée du 10 Mars au 26 Mars, avec une méningite purulente à méningocoque, et facilement guérie ; le L.C.R. contrôlé à la sortie était normal. Trois jours après, soit le 29 Mars, l'enfant est réhospitalisée avec une monoplégie massive du membre inférieur droit, installée brutalement le matin même, modérément fébrile.

Trois examens successifs du L.C.R. sont faits le 29 Mars, le 4 Avril et le 21 Avril, et ne révèlent aucune anomalie ni cytologique, ni chimique. Le diagnostic de poliomyélite, difficilement acceptable, un moment, est ensuite prouvé par l'isolement du virus dans les selles et l'élévation considérable des anticorps neutralisants dans le sang.

- L'observation n°2: au 6ème jour de la maladie, le L.C.R. contient 7 éléments et 0,25 g d'albumine.

- L'observation n°4: au 6ème jour de la maladie, le L.C.R. contient 5 éléments et 0,30 g d'albumine.

- L'observation n°10: au 5ème jour de la maladie, le L.C.R. contient 2 éléments et 0,35 g d'albumine.

- L'observation n°11 : au 6ème jour de la maladie, le L.C.R. contient 1,8 éléments et 0,35 g d'albumine.

- L'observation n°15 : au 10ème jour de la maladie, le L.C.R. contient 4 éléments et 0,20 g d'albumine.

- L'observation n° 18 : au 10ème jour de la maladie, le L.C.R. contient 1 élément et 0,30 g d'albumine.

Ces faits concordent avec les observations faites par d'autres auteurs (84, 117).

L'interprétation des séro-neutralisations de virus poliomyélitique permet dans ces cas de dégager les points suivants :

a- L'élévation significative enregistrée 9 fois (observations 1,2,4,10,13,15,17,23,29), chaque fois que le virus avait été isolé, concordait avec le type de celui-ci.

Les observations 17 et 13 montrent : l'une une élévation du taux des anticorps postérieure au 20ème jour de la maladie ; l'autre, 14 mois après le début de la maladie, une persistance du taux d'anticorps neutralisants à un titre élevé (8 fois supérieur à celui du 8ème jour).

b- Chaque fois que le sujet était porteur d'un seul type d'anticorps, l'indication apportée par la sérologie sur le type en cause est de valeur.

c- Mais, dès qu'un sujet est porteur de 2 ou 3 anticorps, l'interprétation de la sérologie doit tenir compte de deux éventualités :

- d'une part, des réponses hétérotypiques sont possibles ;
- d'autre part, le taux d'anticorps le plus élevé n'indique pas nécessairement le type en cause : sur 4 malades porteurs de 3 anticorps (observations 20, 21, 25, 29), l'anticorps au taux le plus élevé dans le premier prélèvement ne correspondait pas au type de la poliomyélite en cause, telle que la définissait soit l'isolement de virus, soit l'élévation significative du niveau des anticorps (obs. 29).

d- Les observations 15 et 27 intéressaient des poliomyélites du type II, prouvées virologiquement et sérologiquement : la présence d'un anticorps I à un taux faible, et de durée transitoire, témoigne sans doute d'une réponse hétérotypique sur laquelle nous reviendrons plus loin.

L'observation 29 suggère une réponse hétérotypique de type II et peut être III au cours d'une poliomyélite de type I. Un prélèvement plus tardif eût été nécessaire pour observer l'éventuelle diminution ou disparition de l'anticorps hétérotypique II et la persistance ou l'augmentation du taux de l'anticorps homotypique.

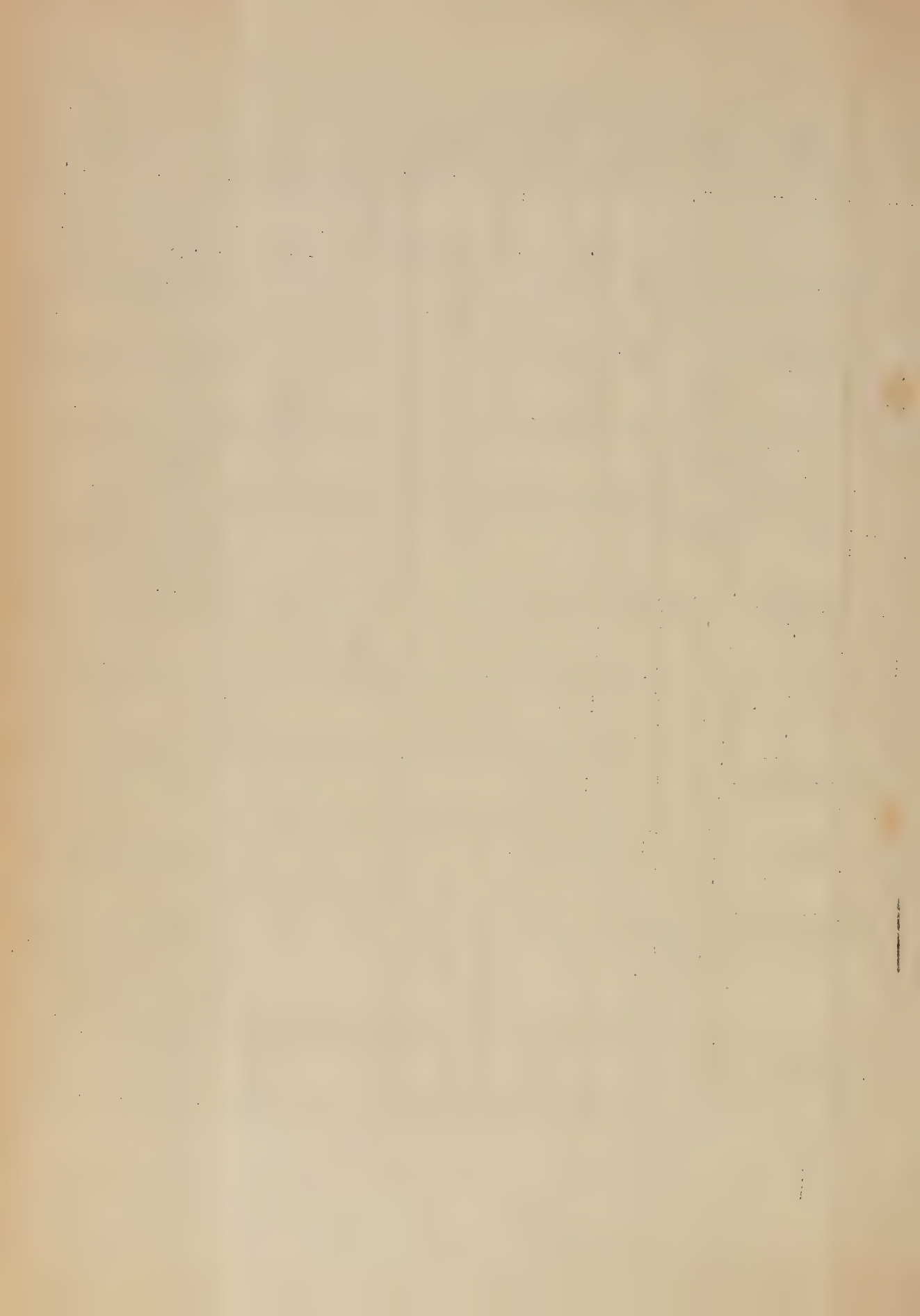
e- Une recherche d'anticorps neutralisants a été pratiquée dans le liquide céphalo-rachidien des observations n°4 et 13.

- Observation n°4 : étude du L.C.R. au septième jour de la maladie. La réaction méningée était discrète (5 éléments, 0,30g d'albuminorachie). Le test a été négatif pour les trois types, alors que le sérum prélevé trois jours plus tard contenait des anticorps I au taux 320.

- Observation n°13 : étude du L.C.R. au huitième jour de la maladie. Examen cyto-chimique : 52 éléments, 0,40 g d'albumine. Test de séro-neutralisation négatif aux trois types. Le même jour, le sérum neutralise le virus I au taux 160.

Ces résultats sont conformes à ceux observés par d'autres auteurs (135), qui ne trouvent que rarement des anticorps neutralisants spécifiques dans le L.C.R. L'importance de la réaction inflammatoire méningée serait un facteur majeur de la présence de tels anticorps dans le L.C.R., sans d'ailleurs plaider ni pour la synthèse locale, ni pour le passage des anticorps sériques à travers la séreuse enflammée.

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e			
						J O U R S			
						5	10	15	20
1	DUP.Mon.	12 mois	F	I	1 2 3	1280 N N		≥ 20480 N N	
2	FEY.Gre.	12 mois	M	N.	1 2 3		160 N N		1280 N N
3	TUB.Phi.	15 mois	M	III	1 2 3	N N 160		N N 320	
4	DUB.Cat.	17 mois	F	I	1 2 3		320 N N		
5	MOL.Mir.	17 mois	F	II	1 2 3			N 5120 40	
6	HAD.Nor.	18 mois	M	III	1 2 3	N N 1000		N N 1000	
7	BEN.Rab.	18 mois	M	I	1 2 3		640 N N		
8	GAR.Pie.	21 mois	M	I	1 2 3		640 N N		640 N N
9	GRA.J. Cla.	21 mois	M	N.R.	1 2 3		1280 N N		
10	DOR.Ver.	21 mois	F	I	1 2 3		320 N N		
11	PER.Jul.	24 mois	M	N.	1 2 3	2560 N N			2560 N N



N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e			
						J O U R S			
						5	10	15	20
24	HEB.Joe.	5 ans 1/2	F	III	1 2 3	N N 80			
25	MAT.Ala.	5 ans 1/2	M	III	1 2 3		2560 320 640	2560 320 320	
26	CON.Jea.	5 ans 1/2	M	N.	1 2 3				
27	BAB.Jac.	6 ans	M	II	1 2 3		10 640 N		
28	DUL.Cla.	6 ans	F	I	1 2 3		160 10 160		
29	LEM.Guy	6 ans	M	I	1 2 3	80 20 1280			1280
30	TRO.Dom.	6 ans	F	N.	1 2 3		640 N N		

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e			
						J O U R S			
						5	10	15	20
24	HEB. Joe.	5 ans 1/2	F	III	1 2 3	N N 80			
25	MAT. Ala.	5 ans 1/2	M	III	1 2 3		2560 320 640		2560 320 320
26	CON. Jea.	5 ans 1/2	M	N.	1 2 3				
27	BAB. Jac.	6 ans	M	II	1 2 3			10 640 N	
28	DUL. Cla.	6 ans	F	I	1 2 3			160 10 160	
29	LEM. Guy	6 ans	M	I	1 2 3	80 20 1280			
30	TRO. Dom.	6 ans	F	N.	1 2 3		640 N N		

C- DE 7 à 18 ANS

Au total : 25 cas.

- 25 fois le virus a été recherché dans les selles :
13 fois il a été isolé : 7 virus de type I, 6 virus de type III,
1 fois le virus poliomyélitique n'a pas été sûrement typé (observation 21), 1 fois un entéro-virus non poliomyélitique a été isolé, mais non typé, sur cellules K.B (observation n°22).
(cf Tableau III).

Dans 16 cas, 2 échantillons de sérum prélevés dans les délais souhaitables ont pu être testés : 6 fois, une élévation significative des anticorps neutralisants affirmait le diagnostic (observations n° 2,4,8,11,16,19) dont 2 fois en concordance avec le virus isolé, 3 fois alors que la recherche de virus était négative, 1 fois apparemment en contradiction avec l'isolement du virus.

Dans ce groupe, où le nombre de sujets porteurs de deux ou trois anticorps est élevé (19 cas sur 25), l'interprétation sérologique d'un des taux, fut-il élevé, est limitée par l'interprétation des autres taux : comme nous l'avons déjà vu, lorsque le sérum contient plusieurs anticorps, le taux le plus élevé ne correspond pas nécessairement au type de la poliomyélite en cause.

- 6 fois, au premier prélèvement, le taux le plus élevé d'anticorps ne correspond pas au type de virus isolé dans les selles (Observations n° 1,6,11,23,25).

- Un taux élevé d'anticorps hétérotypiques (observations n°1,6,7,25) ou une augmentation de ce taux à des prélèvements successifs (observations n°2,11,16,17) témoigne-t-il :

a- D'une réponse hétérotypique anamnétique précoce de l'anticorps, témoin d'une expérience antérieure, à l'infection nouvelle ?

b- D'une réaction croisée due à des antigènes communs, portés par les différents polio-virus ?

c- D'une infection par plusieurs types de virus, successive ou simultanée, qui engendre des anticorps neutralisants à des taux différents, en fonction des expériences antérieures du sujet ?

- Dans l'observation n°2, l'élévation simultanée des deux anticorps présents, de quatre fois leur valeur, témoigne-t-elle d'une double infection I et III, ou d'une communauté antigénique entre les virus I et III ?

- Dans l'observation n°11, une triple infestation paraît difficile à accepter. L'élévation hétérotypique importante des anticorps de types II et III est possible : on peut regretter l'absence d'un prélèvement tardif, la diminution du taux des anticorps hétérotypiques étant plus rapide que celle des anticorps homotypiques (74).

- Dans l'observation n°16, l'élévation transitoire des anticorps de type II, engage à préférer le diagnostic de poliomyélite I ou III.

- Une séro-neutralisation sur le L.C.R. a été pratiquée dans le cas n° 17, au quatrième jour de la maladie : le sérum et le L.C.R. dans le même protocole, titraient :

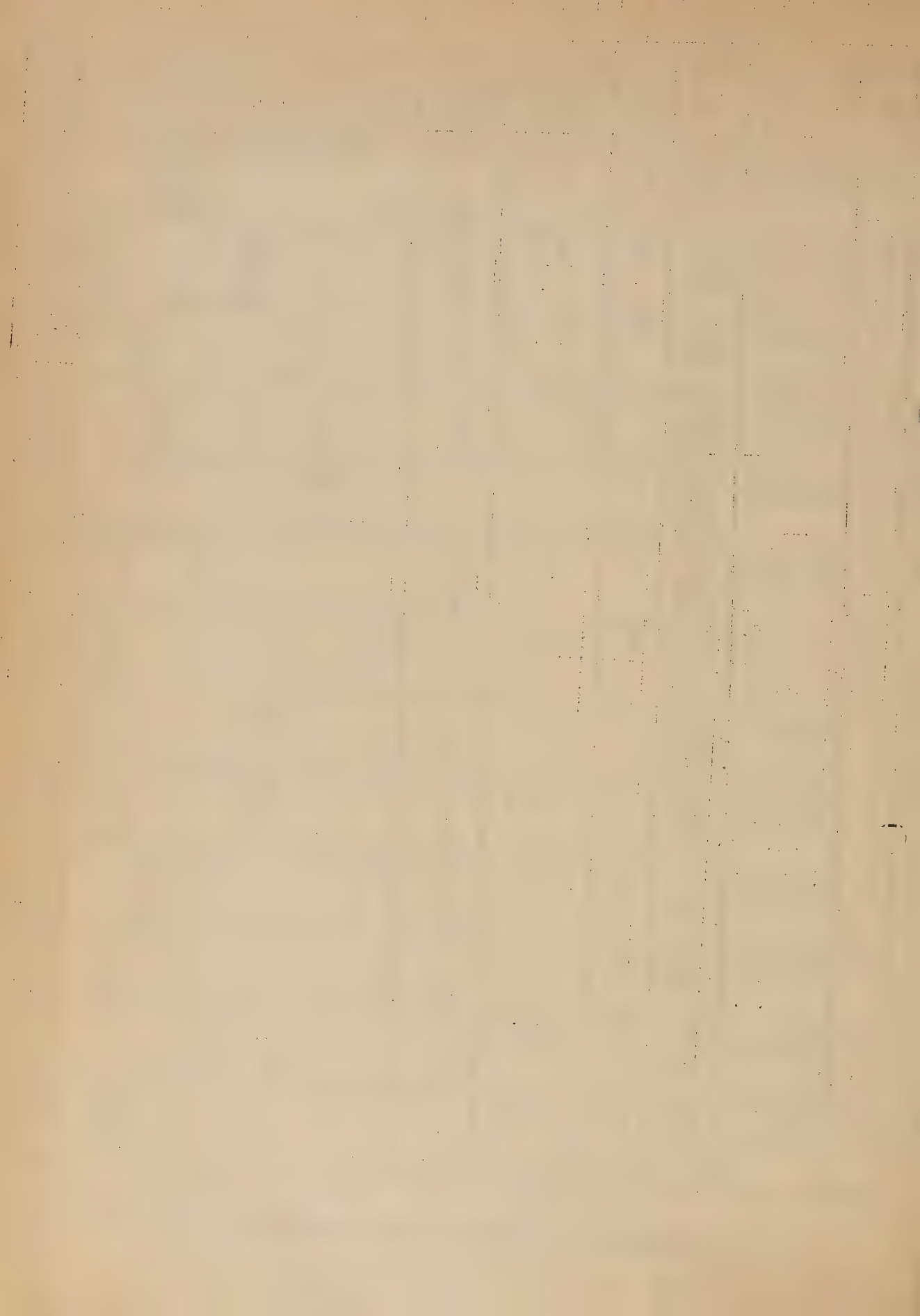
Le sérum	Le L.C.R.
- Type I : 1280	Type I : 320
- Type II : Nég.	Type II : Nég.
- Type III : 80	Type III : 10

Aucune indication supplémentaire, dans cette observation, n'a été ainsi obtenue : le type I reste probable, étant donné sa stabilité au 25ème jour, tandis que l'élévation constatée au type III parait avoir été transitoire.

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e					
						J O U R S					
						5	10	15	20	25	30
1	BOR.Yve.	7 ans 1/2	F	III	1 2 3			2560 80 320	(640 80 40)		
2	OUA.Jac.	10 ans	F	N.	1 2 3		160 N 40				
3	BAZ.J. Cla.	10 ans 1/2	M	N.	1 2 3	40 N 1280					
4	BAR.Mic.	11 ans	F	I	1 2 3		160 N N				640 N N
5	JEA.Fra.	12 ans	M	I	1 2 3	1600 N 10		1600 N 10			
6	DJI.Dom.	12 ans	F	III	1 2 3	(12800 400 400)			20480 160 160		
7	DEL.Cha.	12 ans	F	III	1 2 3			640 2560 80			
8	BRU.Cla.	13 ans	M	III	1 2 3	20 N 80		20 N 320			
9	DEB.Jos.	13 ans	F	N.R.	1 2 3		640 80 320		640 40 320		
10	BAE.Dan.	15 ans	F	I	1 2 3				640 N 20		
11	LEG.Mic.	15 ans	M	I	1 2 3	80 10 320	160 320 5120				
12	COU.Eli.	15 ans	F	I	1 2 3		100 N N		200 N N		

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e			
						J O U R S			
						5	10	15	20
13	SEG.Cla.	15 ans	M	N.	1 2 3		1280 ≥ 5120 1280	1280 ≥ 5120 1280	
14	DAV.Jel.	15 ans	M	N.	1 2 3	160 80 160		320 80 320	160 80 320
15	LAM.Mon.	15 ans	F	N.	1 2 3	2560 10240 1280	1280 5120 1280		
16	LEG.Mic.	15 ans	M	N.	1 2 3	20 80 160	80 320 320		80 80 320
17	MAI.Lil.	15 ans 1/2	F	N.	1 2 3	1280 N 80	2560 N 320		
18	LAN.Nic.	16 ans	F	I	1 2 3		160 N N		160 N N
19	BRU.And.	16 ans	M	N.	1 2 3	80 N N	160 N N		
20	LEG.Gen.	16 ans	F	I	1 2 3	1280 N N		640 N N	
21	LAN.Mar.	16 ans	F	III ?	1 2 3	2560 20 40		640 10 80	
22	LEG.Ala.	16 ans	M	N.	1 2 3		320 N 20		
23	BAR.Rol.	16 ans	M	III	1 2 3		1000 10 100		
24	BES.Jea.	17 ans	M	N.R.	1 2 3	N N 100			N N 100
25	FOU.J. Cla.	18 ans	M	III	1 2 3		640 10 160		640 20 320

Les deux résultats entre parenthèse (obs 1 et obs 6) n'ont pu être reco



D- AU DELA DE 18 ANS

Au total : 95 cas.

- 86 fois, le virus a été recherché dans les selles, 45 fois il a été isolé : 27 virus de type I, 6 virus de type II, 12 virus de type III (cf Tableau IV).

- 50 fois seulement, les règles du prélèvement précoce de sérum et du prélèvement tardif ont été respectées : 19 fois (40 % des cas), une élévation significative du taux des anticorps a apporté une grande probabilité diagnostique pour le type viral en cause : observations n°1,3,10,15,19,23,29,35,37, 46,50,62,64,72,73,74,80,81,85) ; 6 fois, malgré un premier prélèvement tardif, une montée des anticorps a été enregistrée (observations n°8,32,49,70,76,92) ; 4 fois l'interprétation sérologique s'est trouvée limitée par :

= une élévation pour deux types différents (observations n°63 et n°76) ;

= une insuffisance des prélèvements pour permettre les contrôles (observations n°86 et n°89 où le type II était peut-être en cause).

- 18 fois sur les 95 cas, une indication de type a été retenue sur la présence isolée d'un seul type d'anticorps.

.
. .

Le diagnostic de poliomyélite a donc été retenu dans les 50 cas (observations n°46 et suivantes) où le virus responsable n'avait pas été isolé, sur :

- l'aspect clinique de la maladie ;
- une élévation significative du taux d'anticorps neutralisants (16 fois) ;
- ou la présence isolée d'un seul type d'anticorps même si le taux en était stationnaire (8 fois).

Dans ce groupe de cas cliniquement évocateurs de poliomyélite, 4 fois un virus non poliomyélitique a été isolé dans les selles : coxsackie B1 (obs. n°50), entéro-virus non poliomyélitique, non identifié, poussant sur cellules K.B. (obs. n°63, 81, 89). Il n'y a pas eu d'étude sérologique pratiquée avec les virus isolés ; il est néanmoins peu probable que ces virus soient responsables de la maladie observée :

- d'une part, l'importance des paralysies plaide pour la poliomyélite ; les entéro-virus non poliomyélitiques semblent réaliser des tableaux paralytiques modérés (DALLDORF, 1960)(23)

- d'autre part, dans ces quatre observations, une élévation du taux des anticorps neutralisants plaiderait pour le diagnostic de poliomyélite.

Le rôle éventuel de ces associations de virus sera discuté ailleurs.

.
..

De l'observation globale du tableau, il ressort une grande variabilité du taux atteint par les anticorps neutralisants d'un sujet à l'autre.

Notons que les taux très élevés, dépassant 5I20, sont très rarement le fait des anticorps homotypiques du virus isolé, ou des anticorps qui marquent une ascension significative. Il s'agit là du problème des anticorps hétérotypiques que nous analyserons dans le groupe de cas où un virus a été isolé, témoignant ainsi sûrement du type de poliomyélite en cause :

11 poliomyélites de type défini, survenant chez des sujets adultes, donc ayant eu dans la majorité des cas des expériences antérieures avec des entéro-virus, ont eu une sérologie apparemment non spécifique de type.

- L'observation n°8 : poliomyélite spino-bulbaire, quadriplégique, avec paralysie faciale gauche. Virus de type I, isolé sur deux prélèvements de selles, le plus tardif étant du quinzième jour. Elévation significative du taux des anticorps contre le type I et contre le type III, et persistance du taux élevé, comme le montre le troisième dosage d'anticorps neutralisants, huit mois après le début de la maladie.

- L'observation n°16 : poliomyélite paraplégique. Virus de type I isolé au douzième jour de la maladie. Taux d'anticorps : stationnaire pour le type I ; pour le type III, taux élevé au premier prélèvement sérique, puis diminution des anticorps (2 dilutions au moins) au prélèvement suivant.

- L'observation n°17 : poliomyélite paraplégique. Isolement d'un virus de type I, le dixième jour de la maladie. Tandis que le taux des anticorps reste stationnaire pour le type I, il y a une ascension de 2 dilutions pour le type III et apparition d'un taux faible pour le type II.

- L'observation n°26 : poliomyélite quadriplégique avec paralysie respiratoire, et atteinte bulbaire (paralysie de la déglutition). Isolement d'un virus de type I, le seizième jour de la maladie. Le taux des anticorps neutralisant le type I reste stationnaire jusqu'au dixième mois de la maladie, tandis que le taux élevé enregistré pour le type III, au début, diminue au dixième mois à 20 et qu'un taux faible d'anticorps contre le type II est saisi sur le second échantillon de sérum.

- L'observation n°27 : poliomyélite bulbaire. L'isolement du virus I a été obtenu le sixième jour de la maladie. Le taux

des anticorps neutralisant le type I reste stationnaire, bien moins élevé que celui des anticorps contre le type II et le type III, ces derniers diminuant de titre au troisième prélèvement.

- L'observation n°10 : poliomyélite monoplégique, avec isolement de virus I au neuvième jour de la maladie. Sur le premier prélèvement, anticorps homotypiques et hétérotypiques sont au même taux, puis l'anticorps I augmente de huit fois sa valeur, tandis qu'on enregistre la baisse du taux d'anticorps III qui, au trentième jour, ne titre plus que 10.

- L'observation n°18 : poliomyélite quadriplégique, avec paralysie respiratoire. Isolement d'un virus de type I (date non retrouvée). Taux stationnaire des anticorps de type I, puis abaissement du titre 1 an après. A cette dernière date, les anticorps de type II observés au début ont complètement disparu.

- L'observation n°32 : poliomyélite bulbaire, isolement d'un virus de type II. Elévation simultanée des anticorps de type II et III, et baisse des deux types d'anticorps au 50ème jour.

- L'observation n°31 : poliomyélite triplégique, isolement d'un virus de type II, au cinquième jour de la maladie. Taux stationnaire pour les anticorps de type II, tandis que les anticorps III augmentent 4 fois.

- L'observation n°35 : poliomyélite quadriplégique, isolement d'un virus de type III au dixième jour. Elévation du taux des anticorps I, II et III.

- L'observation n°42 : poliomyélite bulbaire. Isolement d'un virus de type III au neuvième jour de la maladie. Elévation du taux des anticorps neutralisant le type I et le type II tandis que les anticorps III restent stationnaires.

- L'observation n°43 : poliomyélite bulbaire. Isolement d'un virus de type III au cinquième jour. Elévation du taux des anticorps pour les types I et II.

La fille de ce malade, 48 heures après son père, est atteinte d'une méningite lymphocytaire d'évolution bénigne : la recherche de virus dans ses selles isole un virus de type I. La recherche d'anticorps fixant le complément, pratiquée à l'Institut Pasteur, démontre chez l'enfant un taux élevé contre les types I et III, plus faible contre le type II (type I ≥ 64 , type II = 16, type III ≥ 64).

Cette dernière observation pose bien le problème des épidémies à plusieurs virus (JOHNSON et Coll. 1960) (62, 63) et elle démontre donc la prudence avec laquelle il convient d'interpréter les élévations hétérotypiques des anticorps.

Dans nos observations :

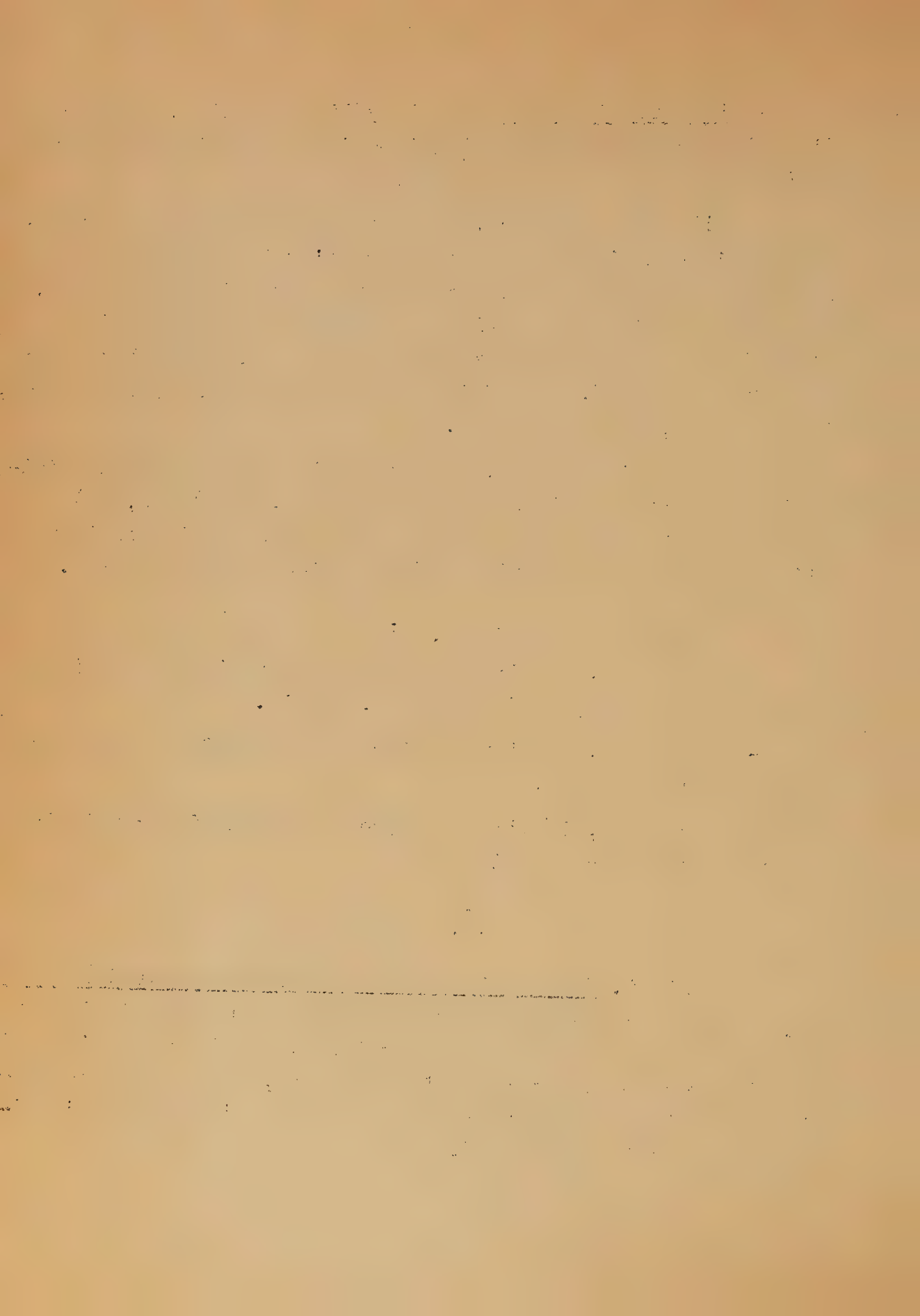
- Dans 7 cas, le virus de type I a entraîné les anticorps de type II, 4 fois, et de type III, 6 fois.

- Dans 2 cas, le virus de type II a entraîné 2 fois les anticorps de type III.

- Dans 2 cas, le virus de type III a entraîné 2 fois les anticorps de types I et II.

.
..

Ainsi, dès que le sujet est porteur de plusieurs anticorps, seuls l'élévation du taux des anticorps et l'isolement du virus peuvent apporter une certitude. Sur 34 cas définis virologiquement et ayant plus d'1 anticorps, 23 fois sur le premier échantillon de sérum le type en cause n'était pas l'anticorps au taux le plus élevé.

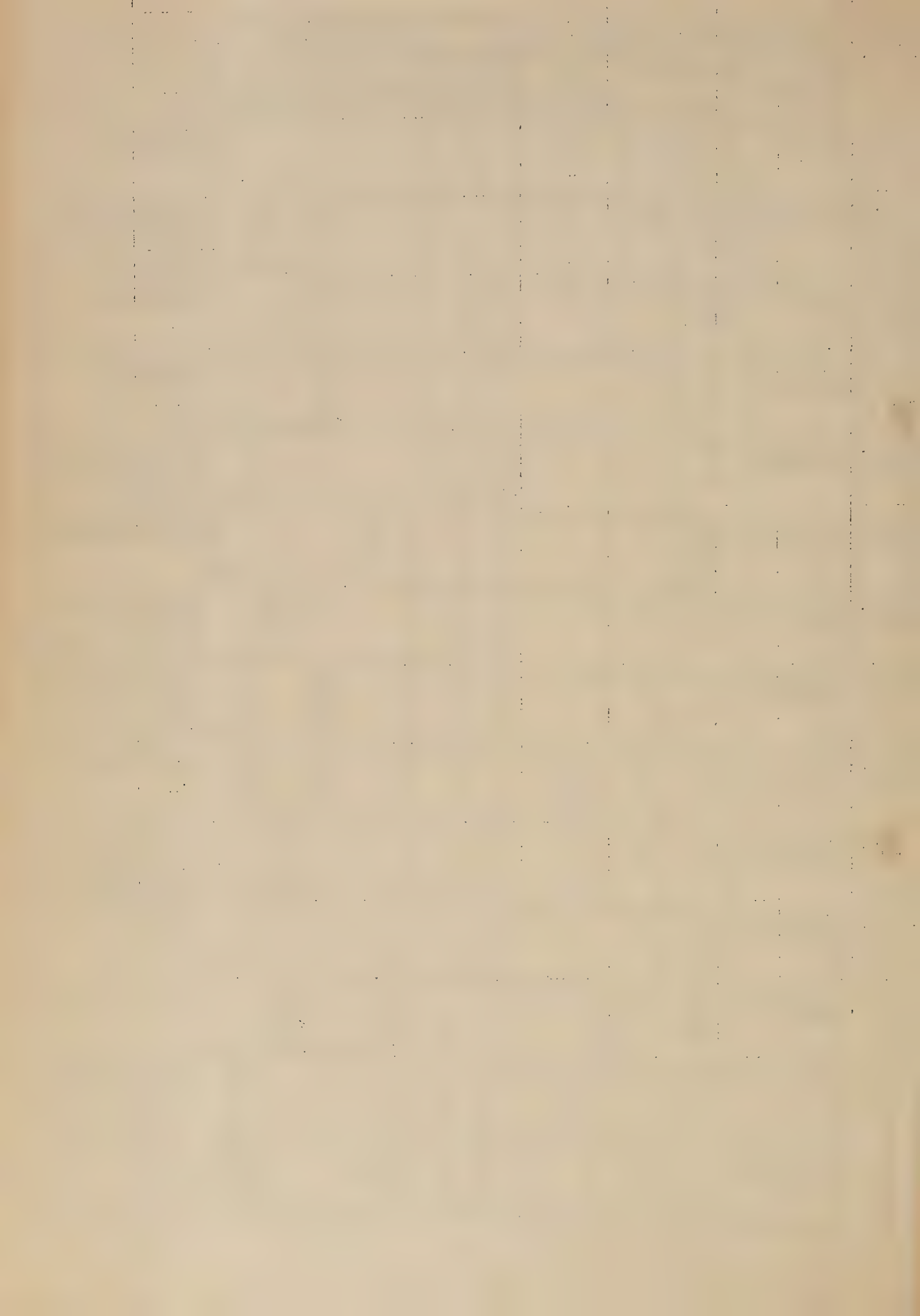


La répétition des tests, tardivement, plusieurs mois après le début de la maladie, peut apporter une confirmation supplémentaire par l'évolution des taux d'anticorps homotypiques (observations 1, 37, 62, 92) et éventuellement des anticorps hétérotypiques, qui tendent à diminuer plus vite (observations n° 26, 35, 74, 81, 85).

.
..

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e u					
						J O U R S					
						5	10	15	20	25	30
1	LAU.Phi.	20 ans	M	I	1 2 3	10 N N					
2	LAB.Mar.	20 ans	M	I	1 2 3		1280 ≥ 5120 1280		1280 ≥ 5120 1280		
3	ROS.Mic.	20 ans	F	I	1 2 3		640 1280 2560		5120 640 1280		
4	PRO.Dan.	20 ans	M	I	1 2 3	80 N N				40 N 10	
5	MOR.Ann.	21 ans	F	I	1 2 3		1280 N N		640 N N		
6	DUP.Mon.	23 ans	F	I	1 2 3	80 N 320					
7	GES.Dan.	23 ans	M	I	1 2 3		320 320 2560		640 320 2560		
8	JEG.Ade.	25 ans	F	I	1 2 3				320 320 640	1280 320 2560	
9	FAL.Jea.	25 ans	F	I	1 2 3			320 10 40			
10	GAM.Alb.	25 ans	M	I	1 2 3		80 N 80		640 N 40		320 N 10
11	STU.Wil.	25 ans	M	I	1 2 3		640 N N		1280 N N		
12	STE.Jos.	26 ans	M	I	1 2 3		160 10 640		80 N 640		
13	CHA.Ala.	27 ans	M	I	1 2 3					100 N 100	

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e			
						J O U R S			
						5	10	15	20
14	PAP.Jos.	28 ans	F	I	1 2 3		160 N N.		
15	DUP.Clo.	29 ans	M	I	1 2 3	160 N 10	2560 N 20		
16	SIM.Rob.	29 ans	M	I	1 2 3		640 2560 ≥ 5120		320 2560 1280
17	LEF.Rob.	30 ans	M	I	1 2 3	160 N 320	160 20 1280		
18	RIG.Ray.	30 ans	F	I	1 2 3		160 80 N		160 20 N
19	PRA.Sol.	30 ans	F	I	1 2 3		160 640 ≥ 5120	640 640 2560	
20	MEU.Ren.	31 ans	F	I	1 2 3	160 N N	160 N N		
21	LAM.Eug.	31 ans	M	I	1 2 3	1280 1280 1280	640 2560 1280		
22	VEL.Ale.	32 ans	M	I	1 2 3	80 1280 160	80 2560 320		
23	PET.And.	33 ans	M	I	1 2 3	40 N 40	160 N 20		
24	FIO.Maf.	33 ans	F	I	1 2 3		320 N N	640 N N	
25	WAN.Jea.	33 ans	M	I	1 2 3		640 2560 5120		
26	RAM.Fer.	35 ans	M	I	1 2 3	320 N 640			
27	TAS.Alf.	40 ans	M	I	1 2 3	2560 ≥ 10240 ≥ 10240	5120 ≥ 20480 ≥ 20480	2560 ≥ 20480 5120	



N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e u t r a l					
						J O U R S					
						5	10	15	20	25	30
28	POT.Mau.	23 ans	F	II	1 2 3			320 ≥ 5120 ≥ 5120	160 2560 ≥ 5120	160 ≥ 5120 ≥ 5120	80 2560 ≥ 5120
29	DRE.Guy	25 ans	M	II	1 2 3	N 10 N	N 640 N		N 320 N		
30	BIG.Rei.	29 ans	F	II	1 2 3	320 320 80	640 160 10				
31	DUM.Mic.	32 ans	M	II	1 2 3	2560 640 320		1280 320 1280			
32	BLE.Pau.	34 ans	M	II	1 2 3		N 320 1280	N 1280 ≥ 5120			1 12
33	ARM.Cla.	48 ans	M	II	1 2 3	40 80 10	80 160 20		10 40 10		
34	MOR.Yvo.	20 ans	F	III	1 2 3			2560 320 40			
35	NED.Mic.	24 ans	F	III	1 2 3		800 10 200	3200 100 400			
36	DUV.Col.	26 ans	F	III	1 2 3		160 10 80				
37	JEA.Ant.	28 ans	F	III	1 2 3		N N 40	N N 160			
38	ROB.Fer.	28 ans	M	III	1 2 3	N N 40	N N 80				
39	AUB.Mic.	29 ans	M	III	1 2 3		1600 1600 400	3200 3200 200			
40	DUQ.Ren.	29 ans	F	III	1 2 3	40 N 40					
41	CHA.Ber.	30 ans	F	III	1 2 3	N N 40	N N 80				

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n				
						J O U R S				
						5	10	15	20	25
42	TUR.Jea.	31 ans	M	III	1 2 3		40 2560 640		160 ≥ 5120 320	
43	LAC.Luc.	34 ans	M	III	1 2 3	80 1280 320			640 ≥ 5120 640	
44	VED.Mar.	37 ans	M	III	1 2 3			1280 320 160	2560 320 80	
45	VIA.And.	41 ans	M	III	1 2 3		160 320 80		320 160 80	
46	BEN.Eli.	19 ans	F	N.	1 2 3	320 ≥ 5120 N		1280 ≥ 5120 N		640 ≥ 5120 N
47	SER.Ser.	19 ans	M	N.	1 2 3	640 2560 80		1280 ≥ 5120 80		640 ≥ 5120 160
48	JAC.Cla.	19 ans	M	N.	1 2 3	10 10 N				
49	NON.Jea.	19 ans	M	N.R.	1 2 3			160 20 80	640 40 160	
50	DUM.Jea.	19 ans	M	N. Cox B1	1 2 3	N N 100		N N 400		
51	CAV.Mar.	20 ans	F	N.R.	1 2 3			320 160 2560		
52	NOI.Jea.	20 ans	M	N.R.	1 2 3	1280 20 160	2560 40 320			
53	YEB.Nad.	23 ans	F	N.	1 2 3	N N 40		N N 80		N N 80
54	POD.Ren.	23 ans	M	N.	1 2 3		2560 160 160	≥ 5120 160 320		
55	VOI.Mon.	24 ans	F	N.	1 2 3			N N 100		

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e u t r a l i					
						J O U R S					
						5	10	15	20	25	30
56	LEB.Lou.	24 ans	M	N.R.	1 2 3	N 20 160	N 20 320				
57	ROS.Cla.	25 ans	M	N.R.	1 2 3			≥ 20480 640 320	≥ 20480 640 320		
58	LAG.And.	26 ans	M	N.	1 2 3		N N 160		N N 160		
59	BRO.Den.	26 ans	F	N.	1 2 3		2560 N N	(2560) N 20			
60	MAU.Nic.	26 ans	M	N.R.	1 2 3	1280 5120 320					
61	DUM.Jea.	26 ans	M	N.	1 2 3		40 20 640	80 40 640		80 20 320	
62	DUB.Gin.	27 ans	F	N.	1 2 3	1280 160 320	1280 640 320				
63	GAY.The.	28 ans	F	N.	1 2 3	160 10 160	640 10 640				
64	BOU.Rol.	28 ans	F	N.	1 2 3	N N 80	N N 320				
65	MAR.Ger.	28 ans	M	N.	1 2 3		≥ 5120 ≥ 5120 20	1280 ≥ 5120 20			
66	PET.Jea.	29 ans	M	N.	1 2 3		640 2560 1280		1280 2560 2560		
67	FER.Jea.	29 ans	M	N.R.	1 2 3			1280 ≥ 5120 320			
68	FER.Edo.	29 ans	M	N.	1 2 3	320 1280 160					

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e					
						J O U R S					
						5	10	15	20	25	30
69	REY.Jac.	29 ans	F	N.	1 2 3		320 640 1280		320 640 2560		320 320 1280
70	DUF.Alb.	30 ans	M	N.	1 2 3		160 1280 1280		320 ≥ 5120 2560		
71	THE.Ray.	30 ans	F	N.	1 2 3		1280 5120 160		640 2560 320		
72	NOG.And.	31 ans	M	N.	1 2 3	160 1280 160	320 5120 320				
73	RUB.Chr.	31 ans	F	N.	1 2 3	N 160 N	N 640 N		N 320 N		
74	AFF.Rob.	32 ans	M	N.	1 2 3		80 20 320	160 20 1280		80 N 2560	
75	BAR.Ray.	33 ans	M	N.R.	1 2 3	160 N 640					
76	BIM.Ghi.	33 ans	F	N.	1 2 3		20 320 80	80 1280 160			
77	LEM.Pat.	33 ans	M	N.	1 2 3		80 320 N	80 320 N			
78	WIL.Den.	33 ans	F	N.	1 2 3	160 40 80					160 20 160
79	GRA.Pie.	34 ans	M	N.	1 2 3		40 ≥ 5120 640	20 ≥ 5120 320			
80	BAY.Lio.	34 ans	M	N.	1 2 3	1280 80 80	2560 320 80				
81	FLE.Eli.	34 ans	F	N.	1 2 3	40 80 40	160 40 40				
82	BOD.Pie.	34 ans	M	N.	1 2 3		2560 2560 640	2560 2560 320			

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e u t r a l					
						J O U R S					
						5	10	15	20	25	30
83	THO.Sim.	35 ans	F	N.	1 2 3	40 N N		80 N N			
84	ROB.Mau.	35 ans	M	N.R.	1 2 3		≥ 5120 640 2560				
85	DAL.Ray.	37 ans	F	N.	1 2 3		640 640 640		2560 2560 640		≥ 5120 1280 640
86	FAS.Guy	37 ans	M	N.	1 2 3	1280 1280 160	1280 1280 160	640 ≥ 5120 40			1280 1280 80
87	MEH.Mic.	37 ans	F	N.	1 2 3	160 10240 N			20 10240 N		
88	GOS.Rol.	37 ans	M	N.	1 2 3				5120 ≥ 20480 2560		10240 ≥ 20480 5120
89	CAI.Gin.	38 ans	F	N.	1 2 3	≥ 5120 2560 2560		20480 10240 640			
90	DES.Ann.	38 ans	F	N.	1 2 3		2560 ≥ 5120 2560	1280 ≥ 5120 2560			
91	CHA.Noe.	39 ans	F	N.	1 2 3					1000 1000 100	
92	SIM.Pie.	43 ans	M	N.	1 2 3		160 N N	320 N N			1280 N N
93	BON.Mir.	46 ans	F	N.	1 2 3			1280 2560 40		1280 ≥ 5120 40	
94	BED.And.	57 ans	M	N.	1 2 3		160 N 640		320 N 640		
95	HER.Ode.	61 ans	F	N.	1 2 3		10240 ≥ 20480 5120		5120 ≥ 20480 1280		



II- LES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES ISOLEES

118 malades de 2 mois à 33 ans, avaient une méningite à liquide clair.

A- Les méningites poliomyélitiques

- 11 fois, le diagnostic de méningite lymphocytaire poliomyélitique a été porté, par l'isolement du virus.

- 4 fois, le diagnostic de méningite poliomyélitique a été retenu sur des circonstances épidémiologiques : membres d'une même famille, atteints à peu de jours d'intervalle, les uns de poliomyélite paralytique, les autres de méningite lymphocytaire. (cf Tableau n°V).

- De ces 15 cas, 3 fois, une élévation du taux des anticorps (obs. 1, 12, 15) confirme le diagnostic de méningite lymphocytaire poliomyélitique ; 7 fois, la présence isolée d'un anticorps apportait une information de type.

L'observation n°2 : garçon âgé de 5 ans I/2.

Après un début fébrile de 48 heures, un syndrome méningé clinique conduit à une ponction lombaire. Le L.C.R. contient : 390 éléments et 0,36 g d'albumine. L'évolution est bénigne, la normalisation du L.C.R. se fait en 10 jours.

- Un virus de type III est isolé dans les selles au 7ème jour de la maladie.

- L'enfant avait été vacciné contre la poliomyélite 1 an auparavant ; l'injection de rappel n'avait pas encore été faite.

- La séro-neutralisation des virus poliomyélitiques montre des anticorps contre les trois types. Les anticorps contre le type III sont à un taux moyen et diminuent au 15ème jour.

- La fixation du complément avec l'antigène ourlien est positive le septième jour et le seizième jour de la maladie, au même taux +++ 1/80. Il n'y a pas d'oreillons apparents dans les antécédents immédiats de l'enfant.

Il nous semble que, dans ce cas, le diagnostic de méningite poliomyélitique pour probable qu'il est, ne peut être retenu sans réserve. Le passage du virus dans les voies digestives d'un sujet qui a reçu un vaccin antipoliomyélitique formolé par voie sous-cutanée, n'est nullement contradictoire (41). La coïncidence avec une infection ourlienne est possible : les deux infections virales pouvant évoluer chacune pour son propre compte (87).

L'observation n°4 : méningite lymphocytaire chez une enfant de 6 ans, où l'isolement de deux virus successivement pose le problème du virus responsable de la maladie (97). (Nous n'avons pu obtenir l'identification de l'entéro-virus non poliomyélitique isolé en premier).

- La présence d'un seul anticorps neutralisant, correspondant au type de virus poliomyélitique isolé en second, rend très probable le diagnostic de maladie de Heine Médin à forme méningée.

- De plus, la recherche des anticorps fixant le complément pratiquée à l'Institut Pasteur (Service du Docteur LEPINE), enregistre la présence du seul anticorps III au taux $\gg$ 1/16, au quinzième jour de la maladie, puis sa disparition trois mois après.

Dans les quatre observations (n° 12, 13, 14, 15), sans isolement viral, 1 fois (obs. n°12) la sérologie a permis de porter sûrement le diagnostic, 1 fois (obs. n° 15) le diagnostic était hautement probable sans précision de type car l'élévation des anticorps portait à la fois sur les types I et II ; la comparaison des résultats sérologiques de cette observation avec ceux du frère atteint de poliomyélite paralytique, sans isolement viral, ne permet pas de trancher :

	<u>9ème Jour</u>		<u>20ème Jour</u>	
COB..CLA..	Type I : 160		640	
	Type II : 20		80	
	Type III ; 320		640	
	<u>7ème Jour</u>	<u>14ème Jour</u>	<u>24ème Jour</u>	<u>6ème Mois</u>
SER..SER..	Type I : 640	I280	640	I280
	Type II : 2560	≥ 5120	≥ 5120	≥ 5120
	Type III : 80	80	I60	40

Il s'agit, soit d'une infection de type I avec, dans les deux cas, réponse hétérotypique des anticorps du type II, soit d'une infection du type II.

Un prélèvement tardif du cas COB. CLA. aurait été souhaitable pour suivre l'évolution comparée des deux types d'anticorps et reconnaître l'anticorps non spécifique de type.

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e u t r a l i s a t					
						J O U R S					
						5	10	15	20	25	30
1	REM.Phi.	5 ans	M	II	1 2 3	N 640 N		N 320 N			
2	PER.Chr. (vacciné contre la polio-myélite 1 an avant)	5 ans 1/2	M	III	1 2 3	2560 80 320		2560 80 80			
3	VAN.Jos.	6 ans	F	I	1 2 3	640 N N					
4	PRI.Mar. C.	6 ans	F	III (+ enterovirus non polio non identifié)	1 2 3			N N 160			N N 320
5	REV.Cla.	7 ans 1/2	F	III	1 2 3	20 N 320					20 N 320
6	PER.Mic.	10 ans	M	I	1 2 3	640 N N	640 N N				
7	JEA.Fra.	13 ans 1/2	F	I	1 2 3				1280 10 1280		320 10 1280
8	LAH.Chr.	18 ans	M	II	1 2 3	320 ≥ 5120 N		160 2560 N			
9	LEG.The.	18 ans	F	I	1 2 3	320 N 20	320 N N				

N°	Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e u t r a l i s a t i o n						
						J O U R S						M
						5	10	15	20	25	30	
10	GEN.Hen.	19 ans	M	III	1 2 3				2560 80 160		5120 80 160	
11	RIB.Mar.	31 ans	M	I	1 2 3		640 ≥ 5120 640					
12	FAS.Nic. (Père et Frère atteints de PAA)	2 ans	F	N.	1 2 3		160 N N	640 N N		640 N N		
13	DIL.Chr. (Frère atteint de PAA)	9 ans 1/2	F	N.R.	1 2 3	320 N N			320 N N			
14	AUG.Mar. (Frère atteint de PAA)	14 ans	F	N.	1 2 3	80 160 640	80 40 640					
15	COB.Cla. (Frère atteint de PAA)	14 ans 1/2	F	N.R.	1 2 3		160 20 320		640 80 640			

B- Les 103 méningites lymphocytaires sans probabilité clinique de poliomyélite, ni isolement de virus positif, se répartissent en :

- 89 cas entre 0 et 16 ans ;
- 14 cas au-delà de 16 ans.

I- DE 0 à 16 ANS

C'est dans ce premier groupe d'âge que la séro-neutralisation des virus poliomyélitiques permet une exclusion diagnostique, à défaut d'une affirmation.

- 13 enfants, parmi les 89 étudiés, avaient été vaccinés et étaient porteurs des trois types d'anticorps ;

A- Dans les 76 autres cas :

a- 23 fois, l'absence totale d'anticorps à la phase aiguë de la maladie a permis d'exclure le diagnostic de poliomyélite.

b- 4 fois, la présence d'un taux faible d'anticorps chez des nourrissons âgés de moins de 12 mois, ne pouvait être interprétée que par comparaison avec les anticorps de la mère ; un taux maternel plus faible plaidant pour la poliomyélite de l'enfant, un taux plus fort étant en faveur de l'anticorps passivement transmis, surtout si les tests répétés enregistrent une baisse de ce taux chez le nourrisson, par exemple :

- DEG.. ANN.. 4 mois, méningite lymphocytaire ; le L.C.R. contient : 100 éléments et 0,15 g d'albumine. Les tests sérologiques sont les suivants :

	<u>le 1er Jour</u>	<u>le 15ème Jour</u>
Pour l'enfant :		
Type I :	N	N
Type II :	N	N
Type III :	20	10

Pour la mère :	
Type I :	N
Type II :	40
Type III :	640

c- 44 fois, deux ou plusieurs prélèvements de sérum ont été pratiqués en vue de la réaction de séro-neutralisation : 6 fois une augmentation du taux d'anticorps, de quatre fois sa valeur ou plus, a été enregistrée :

- 3 observations de ces méningites lymphocytaires, où pour le type I, la multiplication du taux d'anticorps a été de 4 à 16 fois sa valeur de début, sont sûrement d'origine poliomyélique.

- 2 observations de méningites lymphocytaires posent un autre problème sérologique : LEG... JEA..., 14 ans, recherche de virus négative dans les selles, 48 heures après le début de la maladie. La séro-neutralisation des virus poliomyélitiques donne les résultats suivants :

	<u>le 13ème Jour</u>	<u>le 53ème Jour</u>
Type I :	N	≥ 5120
Type II :	N	20
Type III :	40	160

HOU...MAR... 8 ans I/2, recherche de virus négative dans les selles, le quinzième jour de la maladie. La séro-neutralisation donne :

	<u>le 15ème Jour</u>	<u>le 27ème Jour</u>
Type I :	N	N
Type II :	N	N
Type III :	N	80

Dans ces deux cas, la poliomyélite peut vraisemblablement être mise hors de cause, quant à l'étiologie de la méningite lymphocytaire ; mais une infection poliomyélitique inapparente, entre les deux prélèvements, est probable : du type I, avec effet hétérotypique II et III, pour le cas LEG... JEA... ; du type III, pour le cas HOU...MAR. Une nouvelle recherche de virus dans les selles eût été souhaitable dans ces deux cas pour confirmer cette hypothèse.

- La dernière observation de ces 6 cas, est celle d'un enfant de 6 ans, pour lequel le diagnostic de méningite tuberculeuse avait été prouvé bactériologiquement, tandis que la séro-neutralisation des virus poliomyélitiques enregistrait des résultats troublants :

	<u>Au 8ème Jour</u>	<u>Au 16ème Jour</u>	<u>Au 29ème Jour</u>	<u>Au 85ème Jour</u>
Type I :	160	80	320	80
Type II :	1280	1280	5120	640
Type III :	20	10	20	10

Sur les échantillons du L.C.R. on obtenait les résultats suivants :

	<u>Au 8ème Jour</u>	<u>Au 16ème Jour</u>	<u>Au 29ème Jour</u>
Type I :	N	N	N
Type II :	20	10	10
Type III :	N	N	N

L'enquête sérologique familiale montre que, chez le père et la mère, les anticorps de type II étaient plus élevés que les autres types :

	<u>Mère</u>	<u>Père</u>
Type I :	20	40
Type II :	320	80
Type III :	10	20

Une éventuelle infection familiale par le virus de type II est donc possible parmi les antécédents ; mais l'évolution des taux et leur niveau chez l'enfant restent inexplicables. L'erreur technique étant exclue, il faut en appeler à une réaction non spécifique, pour expliquer cet effet anamnestique.

De nombreux auteurs, en effet, ont décrit de telles réactions, avec des substances antigéniques sans parenté avec l'antigène spécifique. Ces phénomènes ne sont pas unanimement acceptés : certains pensent qu'une réaction anamnestique ne peut être franche qu'avec un antigène apparenté à l'antigène spécifique (in BOYD, 1956) (11).

B- Problèmes posés par les autres étiologies de ces méningites lymphocytaires :

- a- 15 fois le diagnostic d'oreillons ;
- b- 1 fois la rougeole ;
- c- 1 fois le virus herpétique ;
- d- 2 fois il s'agissait de méningite tuberculeuse ;

notons, sans en tirer de signification, que, dans la seconde observation comme dans celle qui a été rapportée au paragraphe précédent, les anticorps poliomyélitiques étaient à un taux élevé :

Au 7ème Jour

Type I :	≥ 5120
Type II :	1280
Type III :	2560

e- Dans 12 cas, un virus a été isolé dans les selles : 1 fois, deux virus sur le même prélèvement : il s'agissait 4 fois d'un virus coxsackie A, 8 fois d'un virus ECHO, 1 fois d'un virus A.P.C.

Il est hors du propos de ce travail de discuter la part étiologique de ces virus dans les méningites lymphocytaires (55, 59, 64, 67, 96, 97, 119). La sérologie poliomyélitique de ces cas était intéressante à un double titre : d'une part, à cause de l'association fréquente des divers entéro-virus, particulièrement coxsackie, avec d'authentiques poliomyélites (DALLDORF et WEIGAND) (24) ; d'autre part, à cause des parentés antigéniques nombreuses qui semblent unir les entéro-virus et qui donc, dans certains cas, seraient susceptibles de provoquer des réactions croisées et des effets de rappel non spécifiques (HAMON et coll. 1958, HALONEN, ROSEN, HUEBNER, 1959) (51, 53).

Sur ces 12 cas :

- 5 malades n'avaient aucun anticorps antipoliomyé-
litique ;
- Aucune des sérologies des 7 autres malades, porteurs
d'anticorps, n'a montré d'élévation caractéristique des taux,
susceptible de plaider pour un diagnostic de poliomyélite.
- 6 de ces sujets ont gardé, durant leur maladie,
des taux d'anticorps moyens ou faibles (au-dessous de 640),
sans variation évidente.
- Une observation appelait une discussion : NIC..PAT..
âgé de 9 ans, est hospitalisé pour une méningite lymphocytaire

d'évolution bénigne en une semaine. La recherche de virus dans les selles, le sixième jour, met en évidence, par inoculation au souriceau nouveau-né, un virus coxsackie A du type 5 ; la fixation du complément en est positive au 1/16. La séro-neutralisation poliomyélitique offre les résultats suivants :

	<u>Au 7ème Jour</u>	<u>Au 21ème Jour</u>
Type I :	640	320
Type II :	≥ 5120	≥ 5120
Type III :	160	160

La fixation du complément pour le virus ourlien est positive au 20ème jour (+++ 1/40) sans aucun antécédent récent d'oreillons.

Sans pouvoir choisir entre poliomyélite, méningite à coxsackie A ou oreillons, il est permis de se demander si le taux élevé observé pour le type II est le fait d'une infection poliomyélitique récente ou d'une réaction hétérologue entre entéro-virus.

Une autre observation est à rapprocher de celle-ci et suggère les mêmes hypothèses : méningite lymphocytaire d'évolution simple chez un enfant de cinq ans. Les résultats sérologiques sont les suivants :

- fixation du complément avec le virus ourlien positive (++ 1/80) ;

- fixation du complément avec les virus coxsackie A2 et A4 positive au 1/16ème ;

- Enfin, un taux élevé des anticorps neutralisant le virus poliomyélitique du type II, à 5120.

C- 13 fois les sujets avaient reçu un vaccin polio-myélitique complet ou en partie seulement. Ils étaient tous porteurs, sauf un, d'anticorps pour les trois types de virus. 5 fois sur 13, les taux d'anticorps antipoliomyélitiques étaient élevés, à 5I20 ou au-delà. Le diagnostic étiologique n'a été porté que dans deux de ces cas :

- une méningite ourlienne ;
- une méningite probablement due au virus coxsackie B2 isolé dans les selles ; dans ce cas, le taux des anticorps de type III est stationnaire à 10.240. La vaccination datait d'un an. Réponse hétérologue ou poliomyélite ?

II- AU DELA DE 16 ANS

- Dans ce second groupe d'âge de sujets atteints de méningites lymphocytaires, aucun n'étant dépourvu d'anticorps, l'exclusion diagnostique n'intervient pas. Dans tous les sérums testés deux ou trois types d'anticorps ont été trouvés.

- Aucune élévation significative du taux des anticorps n'a été constatée, parmi les 14 cas étudiés.

- 4 fois, un diagnostic étiologique a été retenu :

- méningite herpétique ;
- typhus murin ;
- méningite ourlienne ;
- méningite à virus ECHO, 9

- Dans ces observations, les anticorps antipoliomyélitiques sont demeurés stationnaires à des taux faibles ou moyens (< 640) sans particularité évolutive.

Parmi les 10 cas sans diagnostic étiologique, 3 fois les taux sont précocement élevés sur l'un des types d'anticorps (> 1280) ; stationnaires 2 fois ; 1 fois en diminution sur le prélèvement tardif. Aucune précision sur le diagnostic n'a pu en être dégagée.

.
..

III- MALADIES DIVERSES, ATTEIGNANT LE SYSTEME NERVEUX ET AYANT PU EVOQUER LE DIAGNOSTIC DE POLIOMYELITE ANTERIEURE AIGUE

A- MENINGO-ENCEPHALITES

- 14 malades atteints de méningo-encéphalites, 2 malades atteints de méningo-encéphalo-myélites, 3 malades chez qui le diagnostic de poliomyélite a pu être retenu, ont été étudié plus haut (obs. 8 du tableau I, obs. 18 et 29 du tableau II) (137).

- 5 fois l'absence d'anticorps antipoliomyélitiques a permis de mettre la poliomyélite hors de cause.

- Le diagnostic précis a été porté dans 3 cas, outre les 3 poliomyélites encéphalitiques : infection mortelle, à virus coxsackie B3, chez deux jumeaux de 7 jours. Le virus avait été isolé dans les selles et le L.C.R. des enfants ainsi que dans les selles des parents. Les échantillons sériques des enfants ne contenaient pas d'anticorps neutralisant ce virus, tandis que ceux des parents en contenaient.

Méningo-encéphalo-myélite de rougeole, chez un enfant de 7 ans, accompagnée d'un taux élevé précoce et stationnaire d'anticorps antipoliomyélitiques.

B- ATAXIES CEREBELLEUSES AIGUES (2)

3 cas : 1 cas sans anticorps neutralisant les polio-virus et 2 cas avec des taux faibles et stationnaires (Rappelons ici l'obs. 17 du tableau II qui associait une ataxie cérébelleuse et une paralysie faciale : virus isolé de type II).

C- MENINGITES PURULENTES A MENINGOCOQUES

2 cas : chez deux nourrissons d'un et deux mois :

FRI... PIE... âgé de 39 jours, associait à la méningite purulente une excrétion digestive de virus coxsackie A5, apparemment hors de cause. Il était porteur d'un anticorps de type II, au taux 40.

CAN... PAT... âgé de 2 mois, était également porteur d'un anticorps de type II, passivement transmis, puisque la réaction sur échantillon tardif de sérum a enregistré sa disparition.

D- SYNDROME DE GUILLAIN - BARRE

4 cas, ayant des taux d'anticorps antipoliomyélitiques de valeur moyenne ou faible, et stationnaires.

E- PARALYSIES FACIALES

11 cas de paralysies faciales :

- 1 fois (observation n°1, tableau n°VI), l'isolement d'un virus poliomyélitique de type I, concordant avec un seul type d'anticorps neutralisants, présent au taux 320, a permis d'affirmer le diagnostic de poliomyélite.

- 1 fois (observation n°2, tableau n°VI), paralysie faciale droite chez une enfant de 9 mois, avec un syndrome méningé discret (dans le L.C.R. : 170 lymphocytes et 0,35 g d'albumine). Elévation très significative du taux des anticorps de type I, entre le 4ème et le 14ème jour. Il s'agissait d'une infection familiale, la cousine de l'enfant, souvent en contact avec elle avait au même moment une poliomyélite paralytique, avec isolement de virus de type I.

- 1 exclusion du diagnostic par absence d'anticorps.

- Dans les 8 autres cas, dont 1 vacciné, aucune particularité sérologique n'est à noter.

IV- AUTRES AFFECTIONS SOUMISES AUX TESTS SEROLOGIQUES EN VUE DU DIAGNOSTIC DE POLIOMYELITIS

Ce paragraphe rassemble des cas divers ayant évoqué très passagèrement le diagnostic de poliomyélite, ou bien ayant été soumis aux recherches virologiques et sérologiques pour des raisons épidémiologiques.

- les 69 sujets, constituant ce groupe, étaient atteints de rhumatisme articulaire aigu, pneumopathie aiguë, rhino-pharyngite, angine, affections éruptives diverses, états fébriles indéterminés,

- 42 fois, une recherche de virus a été entreprise sur les selles ; elle a abouti 6 fois à l'isolement d'un virus poliomyélitique, 2 fois d'un virus ECHO, 1 fois d'un entéro-virus non poliomyélitique non déterminé, 2 fois d'un adéno-virus.

A- LES 6 SUJETS PORTEURS DE VIRUS POLIOMYELITIQUE
étaient pour 5 d'entre eux de la famille directe d'un malade atteint de maladie de Heine-Médis paralytique (cf Tableau n°VI, observations 4,5,6,7,8).

L'observation n°3 (Tableau VI) concerne un enfant de 8mois hospitalisé pour rachitisme et anémie hypochrome. Un état fébrile inexpliqué pendant trois jours amène à rechercher un virus dans un prélèvement de gorge et un échantillon de selles : isolement d'un virus poliomyélitique de type I sur cellules K.B. dans les selles.

Le test de séro-neutralisation répété sur l'échantillon de sérum précoce (3ème jour) et tardif (3ème mois) n'a pu mettre en évidence aucun anticorps. Ce fait, paradoxal, est signalé comme exceptionnel par certains auteurs (SABIN) (123). Nous ne pouvons, dans ce cas, avancer aucune hypothèse, puisque nous n'avons pu

pratiquer de recherche comparative d'anticorps neutralisants par les autres techniques de séro-neutralisation et nous ne disposons pas d'une électrophorèse des protides sanguins. Néanmoins, cette observation suggère le rôle essentiel de l'immunité tissulaire locale, digestive, dans les mécanismes de défense contre l'infection poliomyélitique. Ce nourrisson mal équipé quant à son immunité humorale, a disséminé le virus, sans contracter apparemment la maladie.

L'observation n°5 : enfant de 2 ans, examinée systématiquement car la soeur plus âgée est atteinte de poliomyélite paralytique.

Elévation significative du taux des anticorps de type I dans le même ordre de grandeur que les poliomyélites apparentes ; réaction hétérotypique probable des anticorps de type II.

Les observations n° 4,6,7,8, intéressent la même famille, examinée à l'occasion d'une poliomyélite paralytique contractée par la mère. Les trois enfants et leur père ont hébergé et excrété le virus : 2 formes inapparentes, 2 formes discrètement fébriles.

Un des enfants avait été vacciné trois mois auparavant (observation n°6) ; le taux élevé et précoce constaté pour le type I, suggère bien un phénomène de rappel.

B- Parmi les 63 autres sujets, 33 fois deux prélèvements de sérum ont été pratiqués.

1 fois une élévation significative des anticorps de type II a conduit à une très grande probabilité diagnostique d'infection poliomyélitique abortive.

Dans les autres cas : l'absence d'anticorps a toujours permis d'exclure le diagnostic de poliomyélite (11 fois).

Parmi les taux d'anticorps précoces et élevés, un cas de mononucléose infectieuse portait 5120 pour le type I.

L'ensemble des autres observations offrait des taux d'anticorps s'étageant entre 80 et 1280 ; ce dernier taux chez l'enfant ou l'adulte jeune ne semble témoigner que d'une infection ou d'une réinfection, apparente ou non, dont la date se situerait de quelques jours à plusieurs mois avant.

T A B L E A U N° VI

Nom et Prénom	Age	Sexe	Type du virus isolé	Types testés	R é a c t i o n d e s é r o - n e u t r a l i s a t					
					J O U R S					
					5	10	15	20	25	30
JI. G.	5 ans 1/2	M	I	1 2 3	320 N N		320 N N			
ET. F.	9 mois	F	N.	1 2 3	640 N N		≥ 5120 N N			
ER. D.	8 mois	M	I	1 2 3	N N N					
RA. J.	11 mois	M	I	1 2 3		640 N N		1280 N N		
JL. F.	2 ans	F	I	1 2 3		320 10 640				
LA. B.	4 ans	F	I	1 2 3		≥ 5120 320 N		≥ 5120 80 N		≥ 5120 320 N
LA. R.	9 ans	M	I	1 2 3		160 20 1280		320 10 1280		640 20 1280
LA. J.	38 ans	M	I	1 2 3			320 1280 1280	160 640 640		80 1280 640

CHAPITRE IV

D I S C U S S I O N

Le développement des anticorps neutralisants, au cours de l'infection poliomyélitique, a été abondamment démontré. L'expérimentation animale, de même que l'observation des résultats obtenus au cours des infections humaines, apparentes ou inapparentes ont bien prouvé que :

- les anticorps neutralisants apparaissent toujours après infestation par l'un ou l'autre des polio-virus (12,44,68, 123,145) ;

- les anticorps persistent longtemps après l'infestation (20 à 40 ans dans les travaux de PAUL J.R. RIORDAN, J.T. MELNICK J.L., 1951) (108);

- les anticorps neutralisants sont toujours déjà présents dans le sérum à la phase des manifestations neurologiques de la maladie de Heine Médin (BODIAN) (10).

Cet auteur pense que les anticorps neutralisants se développent au cours de la phase virémique où le virus siège et se multiplie dans les organes abondamment vascularisés (rate, ganglions lymphatiques...). Cette étape suit la phase intestinale et précède la diffusion vers le tissu nerveux. Grâce à l'étude systématique des sujets contacts des malades atteints de poliomyélite, ce même auteur a pu démontrer la précocité de la virémie poliomyélitique et de l'apparition des anticorps neutralisants (9).

La présence ou l'absence d'anticorps neutralisants a donc, en elle-même, une valeur de probabilité minimum pour le diagnostic d'une maladie en cours.

I- PRESENCE D'UN OU PLUSIEURS ANTICORPS

La présence d'un ou de plusieurs anticorps neutralisants n'apporte aucune preuve supplémentaire au diagnostic. Elle permet, au plus, de ne pas rejeter ce diagnostic, si d'autres arguments plaident pour lui. Ainsi, l'ensemble des malades atteints de paralysies de type poliomyélitique avaient tous des anticorps neutralisants.

- Dans 84 cas, la probabilité clinique associée à un isolement de virus dans les selles permet de retenir le diagnostic de poliomyélite paralytique.

- Dans 78 cas, le virus n'ayant pas été isolé, la probabilité du diagnostic clinique demeure, la présence d'anticorps neutralisants l'appuie, mais ne peut, à elle seule donner une quelconque certitude.

Nous avons constaté une répartition comparable des cas avec isolement de virus et sans isolement de virus, en les groupant selon le nombre d'anticorps présents (1, 2, 3) dans le sérum.

Donc, dans notre série de malades, l'équipement en anticorps préexistants ne paraît pas influencer sur la possibilité de trouver le virus dans les selles.

II- ABSENCE D'ANTICORPS NEUTRALISANTS

L'absence d'anticorps neutralisant les polio-virus permet, dans la conduite d'un diagnostic, d'exclure la poliomyélite, en excluant toute contamination antérieure ou actuelle avec le virus. Les anticorps neutralisants sont toujours présents au début de la maladie ; leur apparition précède la phase apparente cliniquement de l'infection (10).

Nous avons vu que, dans tous les cas de poliomyélites paralytiques ou non, prouvées par l'isolement de virus dans les selles, les anticorps étaient présents dès nos premiers prélèvements ; les plus précoces d'entre eux étant du deuxième jour de la maladie.

L'absence d'anticorps neutralisants a permis d'exclure le diagnostic de poliomyélite dans 23 cas de méningites lymphocytaires sur les 118 étudiés, et dans 18 cas sur les 105 cas réunissant des maladies du système nerveux (méningo-encéphalites, paralysies faciales, ataxies cérébelleuses, syndrome de Guillain-Barré) et des affections diverses, pulmonaires, rhino-pharyngées, ou purement fébriles. Une exception dans ce groupe concerne l'observation d'un nourrisson de huit mois, examiné à l'occasion d'une rhino-pharyngite ; un polio-virus du type I a été isolé, sur cellules K.B., au troisième jour de la maladie, à partir d'un prélèvement de selles ; le même jour, puis trois mois après, la réaction de séro-neutralisation ne montrait aucun anticorps neutralisant. Faut-il y reconnaître une circonstance absolument exceptionnelle d'infestation poliomyélitique sans développement d'anticorps homotypiques ? Aucune interprétation ne nous est permise, car nous ne possédons pas d'électrophorèse des protéides sériques de cet enfant, que nous n'avons pu revoir, et nous n'avons pu ni refaire les réactions de séro-neutralisation en

utilisant le virus même, isolé chez ce malade, ni contrôler nos résultats par des techniques de séro-neutralisation différentes.

L'absence d'anticorps neutralisant les virus polio-myélitiques constitue donc une information intéressante lorsque la clinique ne peut apporter de preuve étiologique, en particulier devant une méningite lymphocytaire où seule une série étendue de tests sérologiques et une recherche de l'agent pathogène permet un diagnostic précis.

La portée de ces renseignements est limitée à la pratique pédiatrique par le groupe d'âge intéressé : c'est, en effet, surtout entre 1 et 3 ans que l'on trouve les sujets dépourvus des trois anticorps antipoliomyélitiques : pour 205 malades non atteints de poliomyélite, la répartition du pourcentage de sujets dépourvus d'anticorps, en fonction de l'âge, en fait foi (fig.1).

Par ailleurs, l'extension de la vaccination poliomyélitique au cours de la première enfance restreint la portée de cette information.

III- PRATIQUE QUANTITATIVE DE LA REACTION DE SERO-NEUTRALISATION AVEC ASCENSION DES ANTICORPS NEUTRALISANTS.

La pratique quantitative de la réaction de séro-neutralisation permet de suivre le développement et l'ascension du taux des anticorps neutralisants spécifiques, témoins d'une infection actuelle. C'est là le meilleur critère diagnostique que l'on doit chercher à mettre en évidence avec la plus grande rigueur, pour appuyer d'une part le rôle pathogène du virus, éventuellement isolé dans les selles, d'autre part les données cliniques. Seule l'association de ces trois points permet d'affirmer le diagnostic.

a- Les limites techniques de la réaction cinétique de séro-neutralisation des virus, utilisée au cours de ce travail, permettent de tenir compte d'un écart de deux dilutions de sérum, les deux échantillons de sérum considérés étant testés dans le même protocole.

b- Les conditions les plus favorables à l'observation de l'accroissement des taux d'anticorps sont réunis lorsque l'on dispose d'au moins deux prélèvements de sérum, le premier prélèvement étant aussi précoce que possible, avant le cinquième jour de la maladie, le second prélèvement vers la troisième semaine ; des prélèvements intercalaires et plus tardifs sont toujours souhaitables.

c- Les résultats obtenus :

A- Le premier groupe comportait 158 cas de malades présentant une maladie paralysante évocatrice de poliomyélite : 122 fois, deux prélèvements sériques au moins ont été testés ;

45 fois, une élévation de quatre fois, ou plus, de la valeur initiale du taux d'un des anticorps a été enregistrée (soit environ 38 % des cas) ; 4 formes encéphalitiques de symptomatologie inhabituelle ont présenté 3 fois une élévation significative du taux des anticorps.

Il s'agit là d'un résultat global, qui ne tient pas compte des conditions et des dates de prélèvements.

Si l'on ne tient compte que des cas où les conditions de prélèvement ont été à peu près respectées, en prenant le 10ème jour de la maladie comme limite extrême pour le premier prélèvement, le pourcentage d'ascension des anticorps est alors de 48 % des cas. Ces résultats sont sûrement améliorables par une plus grande rigueur dans les dates de prélèvements (avant le 6ème jour et à la troisième semaine de la maladie). Les résultats rapportés par les auteurs étrangers, utilisant d'autres techniques (MILLER, 1956 ; WARD, 1956 ; LENNETTE, 1957 ; BELIAN, 1959) se situent entre 40 et 70 % des cas (4, 74, 99, 145).

L'ensemble des cas de ce groupe se répartit finalement ainsi :

- 23 poliomyélites affirmés à la fois par l'isolement viral et le test sérologique ;

- 25 poliomyélites avec des tests sérologiques caractéristiques sans isolement viral ;

- 61 poliomyélites avec isolement du virus, sans confirmation sérologique (44 cas, seulement, avaient 2 prélèvements sériques) si ce n'est celle de type, lorsque le malade ne possédait qu'un seul anticorps ;

- 53 poliomyélites probables sur la seule clinique sont restées sans confirmation diagnostique, ni virologique, ni sérologique (34 cas, seulement, avaient 2 prélèvements sériques).

C'est dans ce dernier lot que peuvent éventuellement se trouver les paralysies pseudo-poliomyélitiques dues à d'autres entérovirus. Les entérovirus déjà nombreux susceptibles de s'accroître encore ont une pathologie mal connue. Certains d'entre eux peuvent réaliser un aspect clinique voisin de la poliomyélite (22,23,46,53,73,96,133,140,144).

B- Dans le second groupe de malades (223), la séro-neutralisation a apporté quelquefois un diagnostic par l'élévation des taux d'anticorps :

1- Méningites lymphocytaires : 6 fois sur 59 sérums testés sur deux échantillons.

2- Dossiers divers intéressant des affections neurologiques et non neurologiques : 2 fois sur 39 sérums testés sur deux échantillons.

Ces résultats confirment seulement l'intérêt des recherches sérologiques multiples pour porter un diagnostic précis.

Il n'est pas dans l'objet de ce travail d'énumérer l'ensemble des examens sérologiques pratiqués dans les 118 méningites lymphocytaires, mais la variété des étiologies reconnues (herpès, typhus murin, oreillons, rougeole, méningites à virus coxsackie A, coxsackie B, E C H O 9, leptospiroses, tuberculoses) indique l'importance et la multiplicité des examens de laboratoire à pratiquer.

d- Le dépouillement des cas avec diagnostic assuré nous a permis de comparer, à titre d'exemple, trois séries d'enfants de 0 à 7 ans ayant subi deux prélèvements sanguins, le premier précoce, avant le 10ème jour de la maladie, le second tardif ; réparties comme suit :

- Groupe A : 17 sujets, atteints de poliomyélite paralytique ou non, prouvée par l'isolement de virus.

- Groupe B : 11 sujets, atteints de poliomyélite paralytique probable cliniquement, sans isolement viral.

- Groupe C : 22 sujets atteints de méningites lymphocytaires ou d'affections diverses, de diagnostic sûr, non poliomyélitiques : (Figure 2)

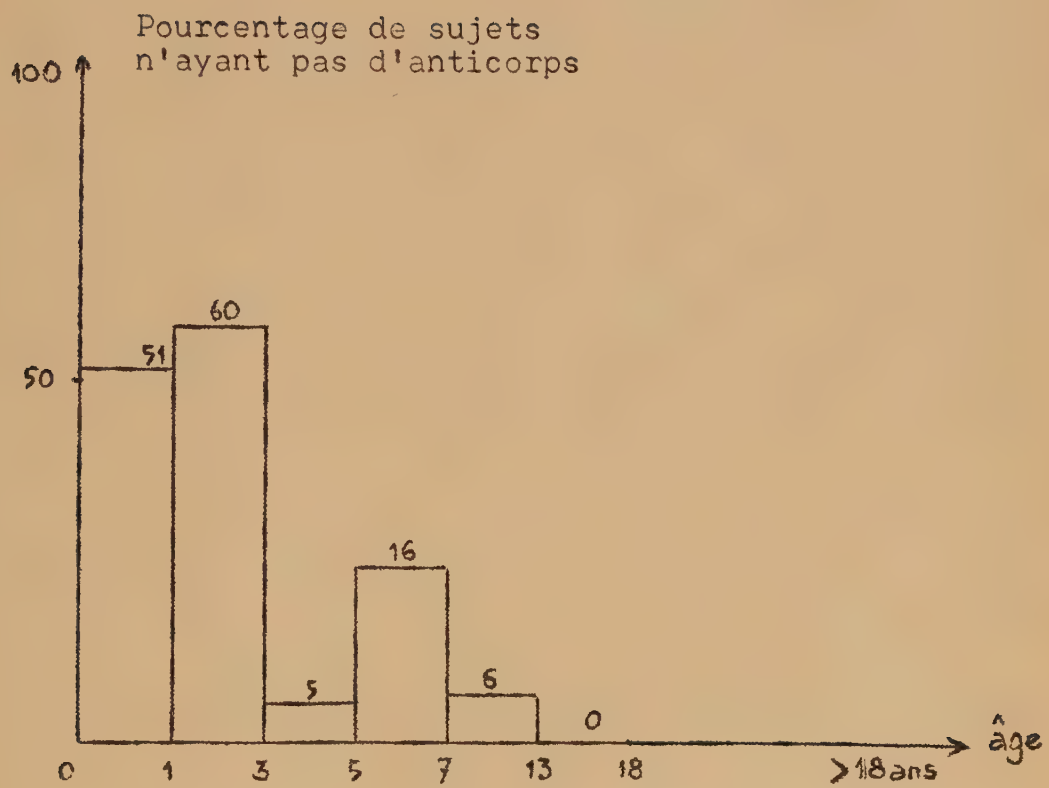
Désignation du Groupe	A	B	C
Variation nulle du taux d'anticorps antipoliomyélitiques:	8	5	21
Variation croissant de 4 fois ou plus	9	6	1

Ce tableau montre :

- La valeur de l'ascension des taux d'anticorps, exclusivement réservée aux poliomyélites ; le seul cas ayant eu une ascension des anticorps, dans le groupe C, ne l'a eu que transitoirement, et représente la seule exception sur l'ensemble du travail (Cette observation, concernant un enfant atteint de méningite tuberculeuse, a été analysée au chapitre précédent).

- Le pourcentage comparable des cas avec accroissement du taux d'anticorps dans les poliomyélites avec isolement de virus, paralytiques ou non, et dans les poliomyélites paralytiques sans isolement de virus (53 et 54 % des cas).

Figure n°1



e- La rapidité d'ascension des anticorps et leur persistance. Nos cas n'ayant pas été étudiés systématiquement, nous ne pouvons pas apporter de données précises sur la rapidité d'ascension des anticorps ni les taux maximum atteints.

Le travail de E.H. LENNETTE et N.J. SCHMIDT fait autorité sur cette question : 57 % des malades étudiés par ces auteurs ont atteint au quinzième jour leur taux maximum d'anticorps.

A titre d'exemple, nous avons réuni (avec les données dont nous disposions) des malades d'âges différents mais ne possédant qu'un seul anticorps au plus, atteints : de poliomyélites paralytiques ou non, prouvées par l'isolement de virus (groupe A) ; de poliomyélites paralytiques probables, sans isolement de virus (groupe B). Un troisième groupe témoin (groupe C) est représenté par des malades ayant un anticorps au plus, atteints d'affections de diagnostic sûr, non poliomyélitiques.

Les taux constatés par la séro-neutralisation des polio-virus sont répartis en : nul, inférieur à 640, égal ou supérieur à 640 ; ils ont été groupés selon les dates de prélèvement : avant le 5ème jour de la maladie, entre le 5ème et le 10ème jour entre le 10ème et le 21ème jour, et au-delà du 21ème jour. (cf Fig.3 et courbe annexe n°1).

Les courbes obtenues avec les pourcentages de malades poliomyélitiques ou non, ayant dans chaque tranche de temps un taux d'anticorps égal ou supérieur à 640, montrent :

- entre le 10ème et le 21ème jour, 46 % des malades poliomyélitiques ont atteint ou dépassé le taux 640 ;

- les deux courbes, ayant un point de départ comparable, s'écartent avec le temps. L'écart entre les deux courbes devient statistiquement très significatif pour les taux enregistrés au-delà du 10ème jour.

Avant le
5ème Jour
de la
maladie

Taux d'anticorps	Groupes		C
	A	B	
Nul			4
< 640	7	7	8
≥ 640	2	2	3

Entre le
5ème et
le 10ème
Jour

Nul			9
< 640	11	10	7
≥ 640	9	4	2

Entre le
10ème et
le 21ème
Jour

Nul			11
< 640	14	12	9
≥ 640	11	11	4

Après le
21ème Jour
de la
maladie

Nul			6
< 640	3	5	8
≥ 640	14	10	3

Figure 3

- Groupe A : Poliomyélites paralytiques ou non prouvées par isolement du virus.
 Groupe B : Poliomyélites paralytiques probables cliniquement.
 Groupe C : Témoins atteints d'affection de diagnostic connu non poliomyélitiques.

C'est là une preuve de plus, s'il en fallait, de la valeur d'un accroissement du taux des anticorps.

C'est aussi une confirmation de la nécessité de pratiquer un prélèvement précoce avant le 5ème jour et un prélèvement tardif à la troisième semaine.

Enfin, il faut noter qu'au point de départ, ce tableau suggère qu'un taux de 640 ou plus ne saurait assurer le diagnostic de poliomyélite en cours, la répartition des malades poliomyélitiques ou non étant tout à fait comparable.

Dans les poliomyélites apparentes cliniquement, le taux d'anticorps du début n'est jamais nul, et tend à s'élever jusqu'à la troisième semaine ; virtuellement jusqu'au troisième mois, pour que 100 % des cas aient atteint leur taux maximum (LENNETTE) (74).

Le taux élevé atteint va persister longtemps, plusieurs années, 2 à 3 ans selon les auteurs, avant de subir une décroissance lente (SABIN, MILLER). La persistance des anticorps neutralisants serait de plusieurs dizaines d'années (J. PAUL).

N'ayant que 7 cas testés au-delà de la première année, nous nous bornerons à constater : 5 fois un taux d'anticorps plus élevé que le dernier obtenu à la phase aiguë de la maladie, et 2 fois un taux plus faible.

f- Réponses hétérotypiques

La présence dans le sérum d'anticorps pour plus d'un type viral entraîne souvent des difficultés d'interprétation.

Dans un certain nombre de cas, surtout concernant des adultes porteurs de trois anticorps, une élévation des taux d'anticorps a été enregistrée pour deux types différents ; ailleurs, un taux très élevé pour un ou plusieurs anticorps suggérerait une élévation récente. L'évolution à longue distance, des

taux d'anticorps est, là, absolument indispensable pour interpréter de tels faits.

- La présence, l'élévation ou le taux élevé d'un anticorps hétérotypique, témoignent :

- soit d'une expérience antérieure avec le virus correspondant et d'une réponse anamnétique, hétérotypique, à l'infection actuelle ;

- soit d'une infection en cours, avec plusieurs virus poliomyélitiques ;

- soit d'une réaction croisée due à des antigènes communs, portés par les différents polio-virus.

- Nous avons pu distinguer dans ce travail :

1- Les cas où l'anticorps hétérotypique de taux faible (inférieur à 160) est d'installation un peu retardée par rapport à l'anticorps homotypique, puis disparaît complètement sur les prélèvements tardifs (observations n° 18 et 26 du Tableau IV, avec disparition complète des anticorps de type II sur les prélèvements tardifs, un an et dix mois après le début). Ces cas sont comparables à ceux décrits par SABIN (1952) (122) où il s'agit aussi de poliomyélite du type I, avec réponse hétérotypique de type II.

2- Les cas où une double infestation virale se succédant à court terme, ou simultanée, ne peut être formellement éliminée (observation 43 du tableau IV, où un virus de type III a été isolé des selles du malade ; un virus de type I a été isolé chez la fille de ce malade, qui était atteinte d'une méningite lymphocytaire). Dans ce cas, l'élévation du taux d'anticorps au type I ne saurait être, sans réserves, considérée comme une réponse hétérotypique ; l'élévation du taux d'anticorps au type II est probablement hétérotypique.

3- Les cas où un taux élevé ou qui s'accroît rapidement est présent pour un anticorps de type différent de celui du virus isolé. Il s'agit alors, vraisemblablement, de réponses anamnestiques hétérotypiques à l'infection nouvelle, chez des sujets ayant eu une expérience antérieure, parfois lointaine avec le virus homotypique.

Ce sont ces cas qui, sur les premiers prélèvements, réalisent des aspects sérologiques où l'anticorps homotypique est le plus faiblement représenté (23 fois sur 34 cas définis par l'isolement viral). C'est dans de tels cas, lorsqu'une élévation du taux de quatre fois, apparaît pour deux anticorps différents, que l'interprétation sérologique se trouve embarrassée.

En règle, l'anticorps homotypique s'élève et se stabilise, tandis que les anticorps hétérotypiques, même s'ils ont subi une ascension importante qui les a menés à un taux plus élevé que les anticorps homotypiques, tendent à baisser plus vite ; et les prélèvements tardifs répétés permettent alors, seuls, de saisir cette évolution (observations 10 et 35, par exemple, du tableau IV) (SABIN, LENNETTE) (122, 123, 74).

A titre d'indication :

Sur l'ensemble des malades atteints de poliomyélite du type I, prouvée virologiquement, et porteurs de 2 ou 3 anticorps, nous avons séparé les taux inférieurs à 640 et ceux égaux ou supérieurs à 640, selon les dates où les prélèvements sériques avaient été faits (avant le 5ème jour, entre le 5ème et le 10ème jour, entre le 10ème et le 21ème jour, au-delà du 21ème jour). Trois courbes ont été construites : une pour chaque type d'anticorps, avec le pourcentage de malades ayant atteint ou dépassé le taux 640 (cf figure 4 et courbe II).

Taux d'Anticorps	I Anticorps Homotypiques	II Anticorps	III Hétérotypiques
	Anticorps Hétérotypiques		
Avant le 5ème Jour	< 640	6	3
	≥ 640	1	2

Entre le 5ème et le 10ème Jour	< 640	15	8	7
	≥ 640	5	5	11

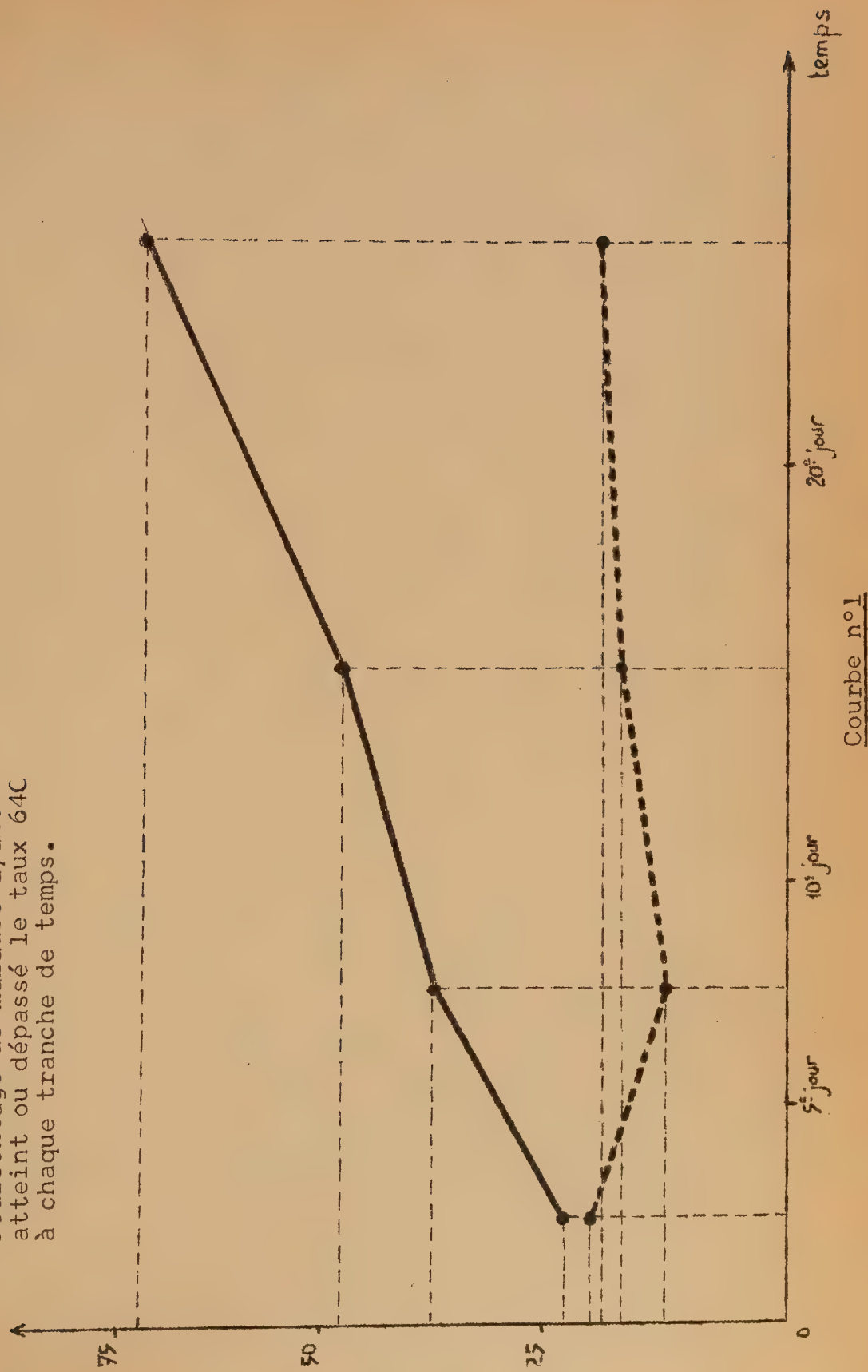
Entre le 10ème et le 21ème Jour	< 640	12	9	11
	≥ 640	12	9	12

Après le 21ème Jour	< 640	9	7	9
	≥ 640	8	4	7

Figure 4

— Malades atteints de polioryélie
 - - - Malades non poliomyélieux

Pourcentage de malades ayant
 atteint ou dépassé le taux 64C
 à chaque tranche de temps.





Sur ces courbes apparait l'élévation de l'anticorps homotypique I, comparable à celle observée sur la courbe I, qui intéressait des malades porteurs d'un seul anticorps. De plus, malgré le petit nombre des observations, il se trouve que le sens évolutif des anticorps hétérotypiques est en accord avec les conclusions d'autres auteurs exposés plus haut.

Les élévations hétérotypiques observées ont eu lieu entre les trois virus poliomyélitiques : le virus de type I paraît avoir entraîné les anticorps de types II et III ; le virus de type II a entraîné les anticorps de type III, et le virus de type III les anticorps de types I et II..

Ces réactions hétérotypiques ont été surtout décrites avec les réactions de fixation du complément, mais ont aussi été observées avec les réactions de séro-neutralisation.

Une confirmation expérimentale de ces faits a été observée par G.L. DAGUET et F. ROGER (non publié), sur deux lapins au départ, sans anticorps antipoliomyélitiques. L'un est inoculé avec du virus de type I, l'autre avec un virus de type II (inoculation par voie intra-dermique en injection). Des taux très élevés (5120) homotypiques sont observés deux mois après. Un an après, les deux lapins sont testés à nouveau : ils portent encore des anticorps homotypiques à des taux moyens ; ils sont alors inoculés, en une seule injection, le premier par du virus II, le second par du virus I. Le premier lapin a développé comme prévu des anticorps de type II, mais a présenté un effet de rappel sur ses anticorps de type I, et une réponse faible pour les anticorps de type III. Le deuxième lapin a développé des anticorps de type I, et a présenté un effet de rappel sur le type II, et une réponse faible pour le type III.

De tels faits plaident peut être pour l'existence d'antigènes communs aux trois types de virus poliomyélitiques, et posent par ailleurs le problème encore mal résolu d'une immunité croisée entre les virus poliomyélitiques (HAMMON, 1957 ; SALK, 1955 ; HOWE, 1955 ; CASALS, 1952) (I6, 52, 56, I26).

La compréhension de ces phénomènes touche au mécanisme intime des moyens de défense dans l'infection poliomyélitique ; les nombreux travaux qui y sont consacrés sont essentiellement expérimentaux : le rôle protecteur des anticorps de type II contre les autres infestations y apparaît le plus souvent. Des études plus poussées de ces faits tiennent compte de la qualité des anticorps homotypiques et hétérotypiques, de la reproductibilité de ces phénomènes avec des souches différentes de virus de même type, de phénomènes d'interférence entre les entérovirus, de conditions individuelles : de terrain, d'âge, d'expériences pathologiques antérieures.. (35, 43, 75, IO9, 123, 126, 152).

g- Réponses hétérologues

Entre les entéro-virus, des réponses hétérologues ont été décrites, surtout avec les anticorps fixant le complément (51, 53).

Voici les résultats constatés sur l'ensemble de nos cas : 27 entéro-virus ont été isolés, ainsi répartis :

- 12 virus ECHO, non typés ;
- 1 virus ECHO 9 ;
- 5 virus coxsackie A (A5, A6, A9) ;
- 3 virus coxsackie B (B1, B2, B3) ;
- 6 entéro-virus non poliomyélitiques ayant poussé sur cellules K.B., non identifiés.

5 fois, le tableau clinique était celui d'une poliomyélite paralytique : les virus isolés étaient 1 coxsackie B, 4 entérovirus non identifiés. Quatre fois, une élévation significative des anticorps neutralisant les polio-virus a été enregistrée.

- Il faut regretter que des réactions sérologiques n'aient pas été pratiquées avec les entérovirus isolés et que leur typage n'ait pas été poursuivi ; en effet, si dans la majorité des paralysies de type poliomyélitique, ce sont les polio-virus qui sont en cause, il apparaît, à l'heure actuelle, quelques exceptions à cette règle. Dans les cas cités, le diagnostic de poliomyélite reste valable, appuyé par les résultats de la séro-neutralisation.

- Les virus coxsackie B, à l'inverse des virus coxsackies A, interfèrent avec les virus poliomyélitiques (DALLDORF) (22, 23) Pour cet auteur, les données expérimentales incitent à penser que la double infestation par un virus coxsackie B et par un polio-virus, diminue l'incidence des paralysies graves : notre malade, chez lequel a été isolé un virus coxsackie B1, avait une séro-neutralisation très suggestive d'infection à polio-virus III (élévation significative) ; cliniquement, une quadriplégie, une atteinte des 3ème et 4ème paires craniennes droites, et des IX, X et XIème paires gauches. L'évolution a été en grande partie régressive, des séquelles relativement modérées affectent les membres inférieur droit et supérieur gauche.

5 fois, des virus coxsackie A ont été isolés dans les selles : 4 méningites lymphocytaires et 1 méningite à méningocoque ; la séro-neutralisation des virus poliomyélitiques n'a, apparemment, pas été influencée 4 fois, dont 1 cas sans anticorps aux trois types. Une fois, le virus coxsackie A5 était peut être responsable de la méningite lymphocytaire ; la séro-neutralisation a

démontré des anticorps du type II très élevés (> 5120), stationnaires aux deux prélèvements.

2 fois, les virus coxsackie B ont été retenus à l'origine d'une méningite lymphocytaire (coxsackie B2) et d'une méningo-encéphalite du nouveau-né (coxsackie B3) d'évolution fatale. Dans le premier cas, la séro-neutralisation a montré un taux d'anticorps très élevé au type III (10 240) ; l'enfant vacciné contre la poliomyélite 1 an auparavant a-t-il eu une réponse hétérologue ?

12 fois, des virus ECHO ont été isolés ; aucun de ces malades (3 rhino-pharyngites, 9 méningites lymphocytaires) n'a présenté de séro-neutralisation des virus poliomyélitiques particulière : 4 d'entre eux n'étaient porteurs d'aucun anticorps.

Dans ces cas, il n'apparaît pas de réactions hétérologues évidentes, entre les entéro-virus isolés et le test de séro-neutralisation des polio-virus. Seules sont à noter peut être, les infections probables à coxsackie A5 et coxsackie B2, avec effet de rappel possible sur les anticorps de type II et III.

h- Les réponses anamnestiques non spécifiques

Les réponses anamnestiques, non spécifiques, au cours de maladies dues à des germes sans parenté avec le virus poliomyélitique, restent discutables.

Nous rappellerons néanmoins que, dans une méningite tuberculeuse, nous avons observé une ascension transitoire d'un des anticorps neutralisants ; que dans une mononucléose infectieuse, deux rougeoles et une autre méningite tuberculeuse, les taux d'un ou plusieurs anticorps étaient très élevés. L'observation des réactions de séro-neutralisation chez les enfants vaccinés contre la poliomyélite et atteints d'infections diverses ne nous a pas apporté de faits sur ce point.

Le critère d'interprétation de la séro-neutralisation, basé sur l'ascension du taux d'anticorps, a donc une grande valeur diagnostique, mais doit être interprété rigoureusement, en tenant compte de l'ensemble des informations obtenues.

Ce critère est, néanmoins, d'utilisation limitée (40 à 50 % de nos cas) : soit que l'on ne dispose que d'un seul prélèvement de sérum, soit que, sur les deux échantillons testés, le taux d'anticorps soit resté stationnaire.

•
• •

IV- TAUX D'ANTICORPS STATIONNAIRE

Dans ce cas, toute interprétation diagnostique doit être faite avec prudence :

- les anticorps neutralisants se développent aussi bien et atteignent les mêmes taux, dans les poliomyélites apparentes et les poliomyélites inapparentes (KOPROWSKI, 1952)(68). Les trois observations de poliomyélites inapparentes, de ce travail, en témoignent aussi ;

- leur persistance est longue ; leur taux peut rester élevé durant les deux premières années qui suivent l'infection.

Un taux d'anticorps neutralisants ne peut donc renseigner avec certitude ni sur la proximité de l'infection causale, ni sur son type clinique.

Chez le grand enfant et l'adulte, un taux élevé d'anticorps dans un sérum par ailleurs dépourvu d'anticorps pour les autres types, a certes une valeur d'orientation pour le diagnostic. Mais la certitude repose sur les autres données dont on dispose.

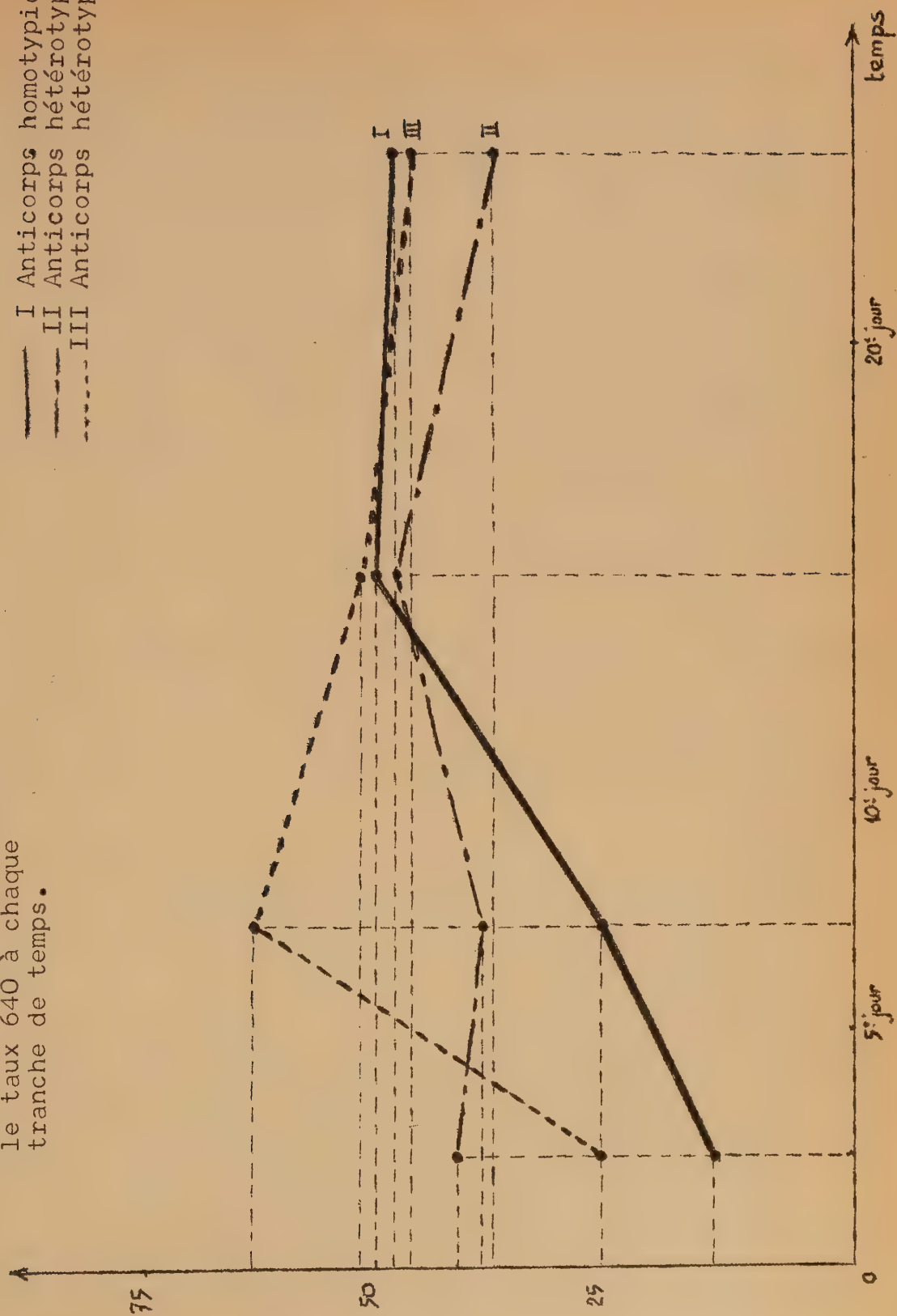
A- C'est de la confrontation des données cliniques, virologiques, sérologiques et épidémiologiques, que l'on peut éventuellement dégager les arguments solides du diagnostic.

1- La clinique. Lorsqu'il s'agit d'un tableau paralytique, du type poliomyélitique, la clinique permet de porter le diagnostic avec une très grande probabilité. Mais les formes atypiques de poliomyélite ne sont pas rares (2, 40, 69, 103, 118, 137).

2- La recherche du virus en cause : doit être faite dans tous les cas, sur les prélèvements de selles et les prélèvements pharyngés.

Pourcentage de malades
ayant atteint ou dépassé
le taux 640 à chaque
tranche de temps.

- I Anticorps homotypique
- - - II Anticorps hétérotypique
- . - . III Anticorps hétérotypique



Courbe n°II



Les résultats de l'isolement viral et ceux des réactions sérologiques spécifiques (réaction de fixation du complément et recherche des anticorps neutralisants) s'interprètent conjointement. Une donnée virologique isolée ne doit être interprétée qu'avec prudence (59, 116).

Nous avons vu que le taux d'anticorps correspondant au virus isolé n'est pas nécessairement le plus élevé, lorsque le sujet possède plusieurs anticorps, des réponses hétérotypiques intervenant sans doute alors ; cependant, chez aucun des malades porteurs d'un seul anticorps, nous n'avons constaté de divergence entre le type d'anticorps et le type du virus isolé. Ce fait donne toute sa valeur aux cas où une indication de type a été retenue sur le seul résultat sérologique, en présence d'un seul anticorps à un taux en général à 640 ou au-dessus.

3- La réaction de fixation du complément est diversement défendue par les auteurs. Certains anticorps fixant le complément se développent un peu plus tard que les anticorps neutralisants et disparaissent plus vite ; leur présence témoignerait donc du caractère récent de l'infection.

4- Les données épidémiologiques sont d'une importance capitale. Pour l'interprétation sérologique du malade, les tests de séro-neutralisation pratiqués dans l'entourage du malade, famille et sujets contacts, sont un appoint d'une grande valeur.

Nous avons déjà insisté sur l'importance de la séro-neutralisation maternelle pour la compréhension des résultats obtenus sur le sérum du nourrisson et la distinction entre les anticorps réellement immuns et les anticorps passivement transmis.

Dans les autres cas, on peut chaque fois espérer la confirmation de l'infection poliomyélitique et son type. L'enquête doit être à la fois virologique et sérologique. En effet, les

membres d'une même famille, vivant ensemble, représentent en matière de poliomyélite l'unité épidémique où se trouve le pourcentage le plus élevé de sujets infestés. Il est très fréquent de trouver le virus en cause chez plusieurs membres d'une même famille, et, en tous cas, de pouvoir, par la recherche des anticorps neutralisants, saisir leur accroissement, particulièrement chez les sujets les plus jeunes (9, 28, 37, 86, 101, 106, 110).

Nous avons, plus d'une fois, eu recours à ce type d'enquête pour interpréter des résultats de séro-neutralisation, stationnaires et intéressant plusieurs anticorps.

La famille PRA... en est un exemple : Mme PRA..SOL... est atteinte de poliomyélite paralytique ; au 9ème jour de la maladie, la séro-neutralisation enregistre chez elle les résultats suivants :

Type I : 160 ; Type II : 640 ; Type III : $\geq$ 5120

Aucune certitude diagnostique n'est possible sur ce résultat. La recherche du virus dans les selles montre un virus poliomyélitique de type I.

L'enquête familiale, menée simultanément, découvre un virus de type I chez les quatre autres membres de la famille et les résultats sérologiques suivants :

	Type I —	Type II —	Type III ---
PRA... J. (38 ans)	320	I280	I280
PRA... J. (11 mois)	640	N	N
PRA... B. (4 ans I/2) (vaccinée 3 mois auparavant)	$\geq$ 5120	320	N
PRA... R. (9 ans)	I60	20	I280

Les sérologies successives ont enregistré une élévation significative chez la malade et chez PRA... R. pour le type I, affirmant ainsi le diagnostic.

Tous les membres de cette famille avaient donc été infestés par le virus de type I, y compris l'enfant vacciné contre la poliomyélite trois mois auparavant. La séro-neutralisation du nourrisson de 11 mois, PRA... J., témoignait par l'absence d'anticorps II et III, que le virus de type I était probablement seul en cause, et les anticorps de type III portés par les autres membres de la famille répondaient sans doute à une expérience antérieure. Le taux élevé d'anticorps III chez la malade peut alors probablement être considéré comme une réponse anamnétique hétérotypique à l'infection actuelle.

B- Pour approcher le problème soulevé par l'extrême diversité des taux d'anticorps d'un sujet atteint de poliomyélite à l'autre, nous avons confronté les taux d'anticorps observés et les données cliniques dont nous disposons, chez les seuls sujets atteints de poliomyélites prouvées (Rappelons que les observations couvrent une période de 1 an et demi, 1959-1960, et que les conclusions intéressent donc les souches de virus en cause ces années là).

Nous avons distingué les taux d'anticorps neutralisants observés en taux précoces (avant le 10ème jour de la maladie) et en taux tardifs (postérieurs au 10ème jour). Chaque résultat a été classé en :

- inférieur ou égal à 160
- compris entre 160 et 640
- supérieur à 640

Nous les avons ensuite confrontés avec divers caractères choisis en fonction des données pathogéniques connues (10,57,89)

1- Avec :

- l'âge ;
- le sexe ;
- le type clinique de la poliomyélite ;
- le virus en cause ;
- l'équipement en anticorps antipoliomyélitiques pré-existants.

Aucune relation significative n'a été dégagée entre ces différentes données et les taux d'anticorps neutralisants précoces et tardifs.

2- Une relation est apparue entre le taux des anticorps et l'étendue de la poliomyélite ; en comparant les poliomyélites quadriplégiques spinales pures ou spino-bulbaires, aux poliomyélites non paralytiques, monoplégiques, diplégiques, triplégiques et bulbaires pures, on constate que les taux précoces d'anticorps faibles, inférieurs ou égaux à 160 sont plus fréquents chez les malades atteints de poliomyélites quadriplégiques que dans les autres cas. Cette relation est nettement significative au seuil de 0,01 (cf fig.V).

Cette différence entre les poliomyélites très étendues ou non s'observe toujours pour les anticorps tardifs, mais semble s'estomper et le degré de signification n'est plus que de 0,05.

Tableau selon l'étendue de la Poliomyélite (fig. 5)

Taux Précoces	Non Paralytiques	Mono à Triplégiques	Quadri-plégiques	Bulbaires
160	2	15	22	2
$160 < x \leq 640$	9	17	3	4
> 640	1	7	3	1

Taux Tardifs				
≤ 160	3	11	12	
$160 < x \leq 640$	5	22	10	4
> 640	5	19	7	6

L'absence de relation avec l'âge, le type clinique de la poliomyélite, le type de virus, l'équipement en anticorps pré-existant, constatée auparavant, renforce la valeur de ce fait puisqu'il s'agit d'un groupe de malades hétérogènes.

Notons que cette relation persiste et semble même plus importante si l'on ne retient que les malades infestés par le type I (seuil de signification proche de 0,001) (cf fig.6)

Fig.6

Taux Précoces	Polio-Quadriplégiques	Autres Poliomyélites
≤ 160	14	11
$160 < x \leq 640$	2	20
> 640	3	6

Nous regrettons de n'avoir pu contrôler la validité absolue de cette observation, en pratiquant les séro-neutralisations avec les souches de virus propre à chaque malade. Néanmoins, la valeur relative de ces taux, comparés à ceux observés par la même technique chez des malades atteints de poliomyélites moins étendues, suggère des hypothèses physio-pathologiques :

Ces poliomyélites étendues surviennent-elles chez des sujets qui, formant peu d'anticorps circulants, ne limitent pas la diffusion virale sanguine ?

Une autre hypothèse est possible : dans ces formes, la multiplication du virus se ferait surtout dans le tissu nerveux, et n'entraînerait qu'un développement relativement plus faible des anticorps humoraux.

3- Une relation significative au seuil 0,05 existe entre les taux d'anticorps précoces et la durée de diffusion des paralysies. Dans les cas où la diffusion des paralysies dépasse 48 heures, les taux précoces d'anticorps sont plus souvent faibles (≤ 160).

Fig. 7

Taux d'anticorps Précoces	Durée de diffusion des paralysies	
	≤ 2 jours	> 2 jours
≤ 160	9	12
$160 < x \leq 640$	8	4
640	7	1

Cette relation, de même sens que la relation précédente, nous paraît devoir en être rapprochée. Il s'agit en général des mêmes malades qui ont à la fois eu des poliomyélites étendues et une période de diffusion prolongée de leurs paralysies.

4- Enfin, aucune relation n'a été dégagée entre le taux des anticorps et la durée de la phase préparalytique, ni la durée de la période fébrile.

C O N C L U S I O N S

385 malades ont subi un ou plusieurs prélèvements de sérum, sur lesquels la recherche des anticorps neutralisant les virus poliomyélitiques a été faite dans un but diagnostique.

∴

Cette réaction, dans sa forme quantitative, a été pratiquée selon la méthode dite "cinétique" de séro-neutralisation de LEPINE et ROGER.

∴

La répartition des malades, hospitalisés entre les mois de Juillet 1959 et de Janvier 1961, d'âges différents (7 jours à 67 ans), et de provenances différentes, était la suivante :

1- 84 poliomyélites spinales, bulbaires ou encéphalitiques reconnues par la clinique, affirmées par l'isolement de virus dans les selles.

2- 78 poliomyélites paralytiques diagnostiquées comme telles sur le seul aspect clinique de la maladie.

3- 118 méningites lymphocytaires avec 11 fois la preuve virologique de la poliomyélite.

4- 105 dossiers divers où le diagnostic de poliomyélite a été évoqué :

- Tantôt très transitoirement sur un symptôme suspect (R.A.A., syndrome de GUILLAIN BARRE, syndrome grippal...)

- Tantôt systématiquement (paralysies faciales isolées, ataxies cérébelleuses aiguës, méningo-encéphalites). L'isolement d'un virus poliomyélitique a fait la preuve étiologique d'une des paralysies faciales.

- Tantôt, pour l'entourage familial immédiat des malades paralysés : 7 fois, dont 6 fois avec isolement de virus.

..

Les résultats de l'examen sérologique, dans ces quatre groupes de sujets, ont été interprétés selon trois critères :

A- LA PRESENCE OU L'ABSENCE D'ANTICORPS NEUTRALISANTS

a- Cette méthode, testée et utilisée depuis trois ans, paraît hautement spécifique : l'absence d'anticorps neutralisants, à la période aiguë d'une maladie, permet d'exclure toute contamination par le virus, antérieure ou actuelle.

Dans aucun des cas, reconnus par la clinique comme poliomyélite paralytique, la recherche des anticorps neutralisants n'a été négative.

23 fois, sur les 118 méningites lymphocytaires, l'absence d'anticorps a permis d'exclure le diagnostic de poliomyélite.

18 fois, sur les 105 cas du dernier groupe, il y avait une absence totale d'anticorps.

La portée de ces renseignements est évidemment tributaire :

- d'une vaccination antipoliomyélitique antérieure ;
- du groupe d'âge considéré ; c'est entre 1 et 3 ans que cette information négative paraît être intéressante sur le plan clinique.

b- En effet, la présence d'anticorps neutralisants ne témoigne que du contact d'un sujet avec un ou plusieurs virus.

B- LE CRITERE D'AUGMENTATION DES TAUX

Seul, ce critère pose solidement le diagnostic d'une infection en cours, qui entraîne la formation d'anticorps spécifiques dont l'accroissement est le témoin.

1- Les limites techniques de la réaction sérologique employée comparable aux autres réactions de séro-neutralisation, ne permettent de tenir compte que d'un écart minimum de deux dilutions de sérum, c'est à dire d'une augmentation de la valeur initiale de quatre fois au moins.

2- Les dates les plus favorables des prélèvements sanguins, telles que nous avons pu les définir d'après l'ensemble des dossiers examinés, paraissent être :

- la première semaine ou même les 5 premiers jours de la maladie ;

- la troisième et, éventuellement, la sixième semaine.

3- Les résultats de cette méthode ont été les suivants :

- Sur les 84 poliomyélites paralytiques avec isolement de virus :

- . 67 fois, deux ou plusieurs échantillons de sérum ont été prélevés, dont 21 fois dans des conditions défavorables (premier prélèvement trop tardif, au-delà du 10ème jour de la maladie, ou second prélèvement trop précoce, avant le 12ème jour de la maladie).

- . 23 fois, une élévation significative du taux des anticorps de deux à neuf dilutions de sérum a pu être enregistrée.

La sérologie a apporté une preuve diagnostique dans 34 % des cas globalement testés, dans 40 % des cas correctement testés.

- Sur les 78 poliomyélites paralytiques diagnostiquées sur le seul aspect clinique :

. 59 fois, deux ou plusieurs échantillons de sérum ont été prélevés, dont 39 fois dans des conditions satisfaisantes ;

. 25 fois, une élévation significative a été enregistrée.

La sérologie a apporté une preuve diagnostique dans 42 % des cas globalement, dans 52 % des cas correctement testés.

.
..

Donc, sur l'ensemble des poliomyélites paralytiques, 162 cas : sans tenir compte des conditions de prélèvements, le virus a été recherché 144 fois ; il a été isolé 84 fois (58 %).

Deux prélèvements sanguins ont été pratiqués 126 fois ; 48 fois, une élévation significative des taux a confirmé le diagnostic (38 %).

Ces résultats sont évidemment améliorables par une rigueur plus grande dans les prélèvements ; leur date ; et les conditions de transport.

- Sur les 118 méningites lymphocytaires :

. 6 fois, le diagnostic de méningite poliomyélitique est retenu, sur 59 sérums testés sur deux échantillons.

- Sur les 105 dossiers restants :

. 39 sérums ont été examinés sur deux échantillons ; 2 fois, une élévation du taux d'anticorps a permis un diagnostic probable, de poliomyélite inapparente.

4- Il ressort de l'étude des observations en fonction du critère évolutif, quatre points :

a- La confirmation sérologique, obtenue dans les poliomyélites paralytiques, avec isolement de virus et sans isolement de virus, est du même ordre (environ 40 % des cas).

b- L'interprétation de l'évolution des taux d'anticorps est simple, lorsque le sujet ne possède qu'un seul type d'anticorps ; elle est plus complexe lorsque plusieurs types d'anticorps sont présents et sont susceptibles d'élévation hétérotypique, parfois plus précoce, ailleurs plus tardive, que l'élévation homotypique ; parfois transitoire, ailleurs stable pendant les premières semaines (cette éventualité nécessite des prélèvements très tardifs, quelquefois à répéter).

c- La difficulté à utiliser ce critère dans les cas de poliomyélites non paralytiques ou inapparentes tient à des prélèvements généralement trop tardifs.

d- La spécificité de cette évolution des anticorps est très grande : une seule fois, une élévation transitoire ne répondait pas à une poliomyélite réelle.

L'existence d'élévation hétérotypique entre entéro-virus ou même à des antigènes lointains est discutée.

C- LE CRITERE DE NIVEAU DES ANTICORPS

En général, il est à interpréter avec la plus extrême prudence. Ceci est vrai lorsque l'on ne dispose que d'un seul prélèvement, ou bien que, sur les prélèvements sériques successifs les taux restent stationnaires.

1- La persistance des anticorps neutralisants est probablement très longue, de plusieurs années au moins. Leur taux tend à diminuer avec le temps, mais très lentement. Dans la deuxième année, les taux encore élevés sont comparables, parfois supérieurs aux taux du début de la maladie.

2- Les anticorps neutralisants se développent de manière équivalente dans les poliomyélites apparentes et inapparentes.

3- Un seul taux ou un taux stationnaire, même élevé, ne peut témoigner avec quelque certitude ni de la proximité de l'infection, ni de son expression clinique.

4- Une indication de type peut être tenue pour probable lorsqu'un aspect clinique très évocateur accompagne une sérologie où n'apparaît qu'un seul type d'anticorps neutralisants.

Lorsque plusieurs anticorps sont présents, l'indication de type n'est plus possible, même en présence d'un taux élevé pour l'un des trois virus : le critère du taux maximum, sur un seul prélèvement, est à rejeter.

5- L'interprétation sérologique ne doit donc se faire qu'en relation étroite avec les autres données :

- La clinique : mais d'autres entéro-virus sont, semble-t-il, capables de réaliser des tableaux pseudo-poliomyélitiques.

- La microbiologie : recherche du virus répétée dans les selles, le prélèvement pharyngé et réaction de fixation du complément à l'antigène poliomyélitique.

- Le contexte épidémiologique : la saison, le milieu et surtout les membres de la famille en contact ; il est de règle de retrouver chez eux, grâce aux techniques virologiques et sérologiques, l'agent viral ou la marque sérique de son passage. Cette exploration est toujours nécessaire pour l'interpré-

tation des résultats sérologiques des nourrissons qui, parfois, portent encore des anticorps passivement transmis ; elle est souvent utile chez l'adulte lorsque des taux stationnaires aux trois anticorps, ou des élévations d'anticorps hétérotypiques, gênent le diagnostic sérologique.

6- Dans les cas étudiés, la confrontation des taux observés précoces (avant le 10ème jour de la maladie), ou tardifs, avec les diverses données dont nous disposons, ne nous a pas permis de dégager de relation significative avec :

- l'âge ;
- le sexe ;
- le type clinique de la poliomyélite ;
- le virus en cause ;
- la durée de la phase préparalytique ;
- la durée de la période fébrile ;
- l'équipement pré-existant, en anticorps antipoliomyélitiques.

Une relation statistiquement significative a été dégagée entre l'étendue de la poliomyélite et les taux précoces d'anticorps observés : les poliomyélites quadriplégiques spinales ou spino-bulbaires, sont associées fréquemment, dans notre série de cas, à des taux précoces d'anticorps, faibles, inférieurs ou égaux à 160.

Une relation lui est apparentée, dans le même sens, entre le taux d'anticorps précoce et la durée de diffusion des paralyties.

La réaction "cinétique de séro-neutralisation" des virus, maniée avec rigueur, s'inscrit donc parmi les tests de certitude de l'infection polio-myélique.

Comme toute exploration paraclinique, elle ne doit être interprétée que conjointement à la clinique, aux données épidémiologiques et aux résultats des autres techniques de laboratoire dont on dispose : recherche du virus et réaction de fixation du complément pour la polio-myélite.

Chacune de ces explorations est susceptible à elle seule d'apporter une preuve diagnostique dans un pourcentage plus ou moins élevé de cas, mais limité : la clinique et l'épidémiologie apportent une probabilité dans les formes apparentes, suggestives, de la maladie ; l'isolement de virus apporte le pourcentage le plus élevé de contribution diagnostique, mais ne permet de conclure, avec quelque certitude, qu'appuyé par une sérologie concordante ; les réactions sérologiques spécifiques de la maladie, et des maladies pouvant réaliser des tableaux cliniques voisins, interprétées comparativement et conjointement aux autres informations, assurent alors la plus grande probabilité et la plus haute fréquence du diagnostic.

VU : LE DOYEN

VU : LE PRESIDENT

VU : LE RECTEUR

L. BINET

P. MOLLARET

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE (1)

- 1- ABRAMSON H., GREENBERG M. - Acute poliomyelitis in infants under one year of age : epidemiological and clinical features.
Pediat., 1955, 16, p.478-487.
- 2- ARTHUIS M., LYON G., THIEFFRY S. - La forme ataxique de la maladie de Heine Médin.
Rev. de Neurol. 1960, 103, n°4, p. 329-340.
- 3- BARSKI G., JEZIERSKI A., LEPINE P. - Sensibilité au virus de la poliomyélite in vitro des tissus de différentes espèces de singes d'Afrique Centrale. Non réceptivité des tissus de certains mammifères.
Ann. Inst. Pasteur, 1954, 86, p. 243.
- 4- BELIAN W. - Neutralisation antikörper und isolierter poliomyelitis virus typ.
Rapport au VIème Symp. de l'Ass. Europ. Poliom., 1959, p. 346-348.
- 5- BIBANOW M. - Contribution à l'étude du problème posé par les méningites à liquide clair, d'évolution bénigne d'apparence primitive et de leur rapport éventuel avec la poliomyélite antérieure aiguë.
Thèse Paris, 1960, n°828.
- 6- BLACK F.L. - Poliomyelitis complement fixing antibodies and their demonstration.
Ann. of the N.Y. Acad. of Sci., 1955, 61, 781-786.
- 7- BLACK F.L., MELNICK J.L. - The specificity of the complement fixation test in poliomyelitis.
Yale J. Biol. and Med., 1954, 26, 385/393.
- 8- BODIAN D. - Neutralization of three immunological types of poliomyelitis virus by human gamma globulines.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 72, 259-261.
- 9- BODIAN D., PAFFENBARGER R.S. - Poliomyelitis infection in households (frequency of viremia and specific antibody response)
Am. J. Hyg. 1954, 60, p. 83-98.
- 10- BODIAN D. - A reconsideration of the pathogenesis of poliomyelitis.
Am. J. of Hyg. 1952, 55, 414-438.

(1) Etant donné la diversité des problèmes abordés par l'étude des anticorps humoraux dans la poliomyélite, et l'abondance des publications relatives à ce sujet, cette bibliographie ne prétend pas être complète.

- 11- BOYD W.C. - Fundamentals of immunology.
Interscience Publishers, third edition 1956.
- 12- BROWN G.C., AINSLIE J.D. - Relationship between serum antibodies and subclinical infections with poliomyelitis virus.
J. Exp. Med., 1951, 93, p. 197.
- 13- BRUNNER K.T., WARD R. - Differences in stability of antigen-antibody complexes formed with poliovirus and acute and convalescent phase human sera.
The J. of Immunol. 1959, 83, p. 405-410.
- 14- BURNET F.M., MAC NAMARA J. - Immunological differences between strains of poliomyelitis virus.
Brit. J. Exp. Path. 1931, 12, p. 57-61.
- 15- CASALS J., OLITSKY P.K. - A complement fixation test for poliomyelitis virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 75, p.315.
- 16- CASALS J., OLITSKY P.K., BROWN L.V. - Immunization of mice with inactivated type 2 poliomyelitis virus against type 2 and 3 viruses.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1952, 80, 731-736.
- 17- COHEN Y. - Le diagnostic de l'encéphalite poliomyélitique.
Thèse, Paris 1960, n°509.
- 18- Committee on the ECHO viruses ; The National Foundation for Infantile Paralysis : enterocytopathogenic human orphan (ECHO) viruses.
Science, 1955, 122, p. 1187.
- 19- Committee on the enteroviruses ; The National Foubdation for infantile paralysis : the enteroviruses.
Am. J. Publ. Health, 1957, 47, p. 1556.
- 20- DAGUET G.L. - Séro-neutralisation des virus poliomyélitiques.
Ann. de l'Inst. Pasteur 1960, 99, 103-113.
- 21- DAGUET G.L., ROGER F., ROGER A. - La technique de séro-identification rapide des virus poliomyélitiques dans les selles.
Ann. de l'Inst. Pasteur 1961, 100, n°5, 656-671.
- 22- DALLDORF G. - The coxsackie viruses.
Ann. Rev. Microbiol. 1955, 9, 277-296.

- 23- DALLDORF G. - The enteroviruses and paralytic disease.
in Viral infections of infancy and childhood, édité by
H.M. ROSE, 1960, p. 128-144.
- 24- DALLDORF G., WEIGAND H. - Poliomyelitis as a complex infection
J. Exp. Med. 1958, 108 ; 605-616.
- 25- DEBRE R. - Enquête sur l'immunité des enfants français vis
à vis de la poliomyélite.
Journées Pédiatriques, 1956, 245-253.
- 26- DEBRE R., CELERS J., DROUHET V., SOULE J.L. - Résultats de
trois années d'études sérologiques comparatives sur la
poliomyélite dans quatre villes de France.
Bull. de l'Inst. Nat. Hyg. 1959, 14, n°2, 493-503.
- 27- DEBRE R., CELERS J., DROUHET V., SOULE J.L. - Etudes Immuno-
logiques sur la poliomyélite.
- I- Résultats de sondages successifs dans les centres hos-
pitaliers de quelques grandes villes de province.
Rev. d'Immunol., 1957, 21, p. 105.
- II- Résultats préliminaires de recherches d'anticorps neu-
tralisants pratiquées sur deux groupes scolaires au
dé cours d'une épidémie.
Rev. d'Immunol., 1957, 21, p. 119.
- 28- DEPARIS M. - Remarques sur l'épidémiologie de la poliomyé-
lite en France.
Rev. du Prat., 1957, 7, 1039-1041.
- 29- DROUHET V. - Diagnostic virologique et sérologique de la
poliomyélite. Méthodes et techniques.
Sem. des Hôp. de Paris 1959, 18, 1333-1342.
- 30- DROUHET V. - Diagnostic virologique et sérologique des in-
fections à entéro-virus.
Path. et Biol., 1960, 8, n°1-2, p. 17.
- 31- DROUHET V., ZOURBAS J. - Etude immuno-épidémiologique de
deux collectivités de nourrissons en crèche infectés par
des virus poliomyélitiques.
Sem. des Hôp. Paris, 1959, 18, p. 1356.
- 32- DULBECCO R., VOGT M. - Plaque formation and isolation of
pure lines with poliomyelitis viruses.
J. Exp. Med. 1954, 99, n°2, p. 167-182.

- 33- EAGLE H., HABEL K., ROWE W.P., HUEBNER R.J. - Viral susceptibility of a human carcinoma cell (strain K.B.)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 91, 361-364.
- 34- ENDERS J.F. - Techniques de culture de tissus appliquées actuellement à l'étude des virus poliomyélitiques.
Monog. de l'O.M.S. Poliomyélite, 1955, 279-306.
- 35- ENDERS J.F. - A consideration of the mechanisms of resistance to viral infection based on recent studies of the agents of measles and poliomyelitis.
Trans. Stud. Coll. Phys. Philad. 1960, 28, n°2, 68-79.
- 36- ENDERS J.F., WELLER T.H., ROBBINS F.C. - Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues.
Science, 1949, 109, 85-87.
- 37- EVANS C.A. - Factors influencing the occurrence of illness during naturally acquired poliomyelitis virus infection.
Bact. Rev., 1960, 24, 341-352.
- 38- FANCONI G. - Les transformations de la poliomyélite.
Triangle 1956, 11, 249-258.
- 39- FELICI A., GINEVRI A., FRANCO F. - Etude étiologique des inflammations aiguës des voies aériennes supérieures chez les nourrissons (adenovirus type 2 et poliomyélite type 2)
Ann. de l'Inst. Pasteur, 1960, 98, n°2, p.229
- 40- FONTAN A., VERGER P., ETCHEVERRY M.L., BATTIN J. - A propos de quelques aspects atypiques de poliomyélites observées en 1959. Intérêt des formes hypertoniques.
Arch. Fr. Pediat., 1960, 17, n°7, p. 948.
- 41- FOX J.P. - The influence of artificial immunization against poliomyelitis upon virus dissemination.
In Immunity and virus infection, V.A. Najjar editor 1959, 246-258.
- 42- GARD S. - Immuno-inactivation of poliovirus.
Arch. Ges. Virusforsch., 1957, 7, p. 449-460.
- 43- GARD S. - Immunity mechanism in poliomyelitis.
Vème Sympos. de l'Ass. Europ. Polio., Madrid, sept. 1958 pp. 60-67.
- 44- GEAR J. - Immunity to poliomyelitis.
Ann. of Int. Med., 1952, 37, n°1, 1-22.

- 45- GELFAND H.M., FOX J.P., LEBLANC D.R., ELVEBACK L.
Studies on the development of natural immunity to poliomyelitis in Louisiana.
V- Passive transfer of polioantibody from mother to foetus and natural decline and disappearance of antibody in the infant.
J. of Immun., 1960, 85, 46-56.
- 46- GIOVANARDI A., BERGAMINI F. - Syndrome simulating poliomyelitis - Virologic and epidemiologic aspects.
VIème Sympos. de l'Ass. Europ. Polio, 1959, p. 89-130.
- 47- GINSBERG N.N., KASYMOW K.T., ALTSHEIN A.D. - Comparative study of various methods for titration of neutralizing antibodies to poliomyelitis in tissue cultures.
Prob. Virology 1960, 5; n°1, 20-26.
- 48- GIROIRE H., CHARBONNEL A., VERCELLETTO P. - Reflexions sur l'EEG des PAA et de quelques syndromes de Guillain-Barré.
Rev. Neur. Paris, 1955, 93, n°2, 440-443.
- 49- GOMORI G. - Buffers in the range of pH 6,5 to 9,6
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1946, 62, 33-34.
- 50- HABEL K., LI C.P. - Intraspinal inoculation of mice in experimental poliomyelitis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 76, 357-361.
- 51- HALONEN P., ROSEN L., HUEBNER R.J. - Homologous and heterologous complement fixing antibody in persons infected with ECHO, Cocksackie and poliomyelitis viruses.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959, 101, 236-241.
- 52- HAMMON W., Mc D. LUDWIG E.H. - Possible protective effects of previous type 2 infection against paralytic poliomyelitis due to type 1 virus.
Am. J. Hyg. 1957, 66, n°3, 274-280.
- 53- HAMMON W., Mc D. YOHAN D.S., LUDWIG E.H., PAVIA R.A., SATHER GE Mc CLOSKEY L.W. - A study of certain non poliomyelitis and poliomyelitis enterovirus infections. Clinical and serologic associations.
J. Am. Med. Ass. 1958, 167, 727-735.
- 54- HARE J.D., WARREN J. - Complement fixing antigens of living and inactivated poliovirus (complement fixing antibody response of laboratory animals to poliovirus).
Am. J. Hyg. 1958, 67, 350-366.

- 55- HORSTMANN D.M. - The new ECHO viruses and their role in human disease.
Arch. Int. Med., 1958, 102, p. 155.
- 56- HOWE H.A. - Poliomyelitis infection in immunized chimpanzees
Ann. of N.Y. Acad. Sci., 1955, 61, 1014-1020.
- 57- HOWE H.A., WILSON J.L. - Poliomyelitis.
In viral and rickettsial infections of man.
J.P. Lippincott, Philadelp., 1959, 432-518.
- 58- HSIUNG G.D., MELNICK J.L. - Comparative susceptibility of kidney cells from different monkey species to enteric viruses (polio, coxsackie, ECHO groupe)
J. of Immunol., 1957, 78, p. 137.
- 59- HUEBNER R.J. - The virologist's dilemma.
Ann. of N.Y. Acad. Sci., 1957, 67, p. 430.
- 60- ISAACS A., BURKE D.C. - Viral interference and interferon.
Brit. Med. Bull. 1959, 15, 185-188.
- 61- JOB J.C. - Etude du liquide céphalo-rachidien dans la poliomyélite. Thèse Paris 1952.
- 62- JOHNSON R.T., BUESCHER E.L., ROGERS N.G., FUNKENBUSH M.J., OLIN W.E. - Epidemic central nervous system disease of mixed enterovirus etiology. II. Analysis of laboratory investigations.
Am. J. of Hyg. 1960, 71, 331-341.
- 63- JOHNSON R.T., SHUEY H.E., BUESCHER E.L. - Epidemic central nervous system disease of mixed entero-virus etiology. I. Clinical and epidemiologic description.
Am. J. of Hyg. 1960, 71, 321-330.
- 64- JOHNSON T., BOTTIGER M., LOFDAHL A. - An outbreak of aseptic meningitis with a rubellalike rash probably caused by ECHO virus type 4.
Arch. 6, Virus Forsch., 1958, 8, 306-317.
- 65- KELLY S., DALLDORF G. - Antigenic potency of poliovirus vaccines.
Am. J. Hyg. 1956, 64, 243-258.
- 66- KIBRICK S. - Comparative susceptibility of roller tube cultures of different tissues to poliomyelitis viruses.
Ann. of N.Y. Acad. Sci. 1955, 61, 822-829.

- 67- KIBRICK S., MELENDEZ L., ENDERS J.F. - Clinical associations of enteric viruses with particular reference to agents exhibiting properties of the ECHO group.
Ann. of N.Y. Acad. Sc., 1957, 67, 311-325.
- 68- KOPROWSKI H., JEWIS G.A., NORTON T.W. - Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus.
Am. J. Hyg. 1952, 55, 108-126.
- 69- LAPLANE R., WIDLOCHER D., DEBRAY P. - Forme corticale de la maladie de Heine Médin.
Arch. Fr. de Péd., 1956, 13, n°3, 303-305.
- 70- LE BOUVIER G.L. - On the rise and decline of poliovirus antibodies in different human population.
The Am. J. of Hyg. 1957, 66, n°3, 342-362.
- 71- LEDINKO N., RIORDAN J.T., MELNICK J.L. - Multiplication of poliomyelitis viruses in tissue cultures of monkey testes.
Am. J. Hyg. 1952, 55, 323-338.
- 72- LELONG M., LEPINE P., BLANCHET G., MAURIN J. - Immunologie de la poliomyélite. Etude sérologique de l'immunisation spontanée chez les enfants confiés à l'Assistance Publique.
Bull. Acad. Med. Nat. 1956, 140, 73-77.
- 73- LENNETTE E.H., GAGLAN G.E., MAGOFFIN R.L. - Mumps virus infection simulating paralytic poliomyelitis (A report of 11 cases).
Pediatrics 1960, 25, n°5, p. 788.
- 74- LENNETTE E.H., SCHMIDT N.J. - Studies on the development and persistence of complement fixing and neutralizing antibodies in human poliomyelitis.
Am. J. Hyg. 1957, 65, 210-232.
- 75- LEPINE P. - L'immunité dans la poliomyélite et ses rapports avec d'autres virus.
Rev. Belge de Path. et de Méd. Exp. 1951, 21, n°3, 277-293.
- 76- LEPINE P., ROGER F., DAGUET G., ROGER A. - La réaction de séro-neutralisation des virus poliomyélitiques dans la pratique médicale courante.
Sem. Hôp. Paris 1960, 22, 1406-1410.
- 77- LEPINE P., ROGER F., ROGER A. - Valeur pratique de la technique cinétique de séro-neutralisation pour le diagnostic sérologique de la poliomyélite.
Ann. de l'Inst. Pasteur, 1960, 99, n°1, 1-12.

- 78- LEPINE P., ROGER F., SAUTTER V., ROGER A. - La réaction cinétique de séro-neutralisation des virus poliomyélitiques en culture cellulaire (application à l'étude de l'antigénicité des vaccins antipoliomyélitiques sur poussins)
Bull. de l'O.M.S., 1960, 22, 273-289.
- 79- LEPINE P., ROGER F., ROGER A. - La réaction cinétique de séro-neutralisation des virus poliomyélitiques.
Bull. de l'O.M.S., 1959, 20, n°4, 563-578.
- 80- LEPINE P., SOHIER R. - Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus.
Paris, Masson 1954.
- 81- LEPINE P., VIRAT J., MAUVAIS J.B. - Immunologie de la poliomyélite. Contribution à l'étude de l'immunisation spontanée de la population française.
Bull. de l'Acad. Nat. Med. 1958, 142, 531-537.
- 82- LEPINE P., DANIEL P., PELMONT J., SLIZEWICZ P. - Besoins nutritifs des cellules rénales de singes et des cellules de la souche He La cultivées in vitro.
Ann. de l'Inst. Pasteur, 1957, 92, 567-575.
- 83- LEVINSON S.O., MILZER A., SHAUGHNESSY H.J., WOLF A.M., JANOTA M., VANDERBOOM K., NEAL J.L., MORISSEY R.A.
Studies on production on antipoliomyelitis serum in rabbits
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954, 87, 111-114.
- 84- LEVY D., FALK W. - Poliomyelitis in infancy and childhood.
Am. J. of Med. Sci. 1959, 238, n°6, 685-690.
- 85- LI C.P., SCHAEFFER M. - Serum neutralization tests in mice and tissue culture against three types of poliomyelitis virus.
J. of Immunol., 1954, 72, 123-130.
- 86- LINDAHL J. - Family infections.
Act. Med. Scand. (suppl. 316) 1956, 154, 15-19.
- 87- LINDNER W., FESTGE V. - Poliomyelitis und mumps. Beitrag zum problem der virus dopper infektion.
Dtsch. Med. Wschr., 1957, 82, 1001-1003
- 88- LIPTON MM., STEIGMAN A.J. - A simplified colorimetric test for poliomyelitis virus and antibody.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 88, 114-118.

- 89- LWOFF A., LWOFF M. - Sur les **facteurs** du développement viral et leur rôle dans l'évolution de l'infection.
Ann. de l'Inst. Pasteur 1960, 98, n°2, 173.
- 90- VON MAGNUS H., GODTFREDSEN A. - The practical value of serological tests for the diagnosis of entero-virus infections.
Rapport au VIème Sympos. de l'Ass. Europ. Polio, 1959
p. 333-345.
- 91- MANDEL B. - Neutralisation of viral infectivity & characterization of the virus antibody complex, including association, dissociation and host cell interaction.
Ann. of N.Y. Acad. Sci., 1960, 83, 515-527.
- 92- MAURIN J., CARRE M.C., VIRAT J. - Etude des virus entériques de l'homme.
Ann. de l'Inst. Pasteur, 1960, 98, n°2, 211.
- 93- MELNICK J.L. - Isolation of virus and the development on neutralizing and complement fixing antibodies in poliomyelitic patients.
Ann. of N.Y. Acad. Sci. 1955, 61, 1005-1010.
- 94- MELNICK J.L. - Tissue culture techniques and their application to original isolation, growth, and assay of poliomyelitis and orphan viruses.
Ann. of N.Y. Acad. Sci. 1955, 61, 754-772.
- 95- MELNICK J.L. - Tissues culture methods for the cultivation of poliomyelitis and other viruses.
In diagnostic procedures for virus and rickettsial diseases
Am. Publ. Health Ass., 1956, 97-151.
- 96- MEYER H.M., JOHNSON R.T., CRAWFORD I.P., DASCOMB H.R., ROGERS N.C. - Central nervous system syndroms of "viral" etiology (a study of 713 cases).
Am. J. of Med. 1960, 29, n°2, 334-347.
- 97- MEYER H.M., ROGERS N.G., MIESSE M.L., CRAWFORD I.P.
Aseptic meningitis caused by orphan viruses and other agents
Ann. of N.Y. Acad. Sc., 1957, 67, 332.
- 98- MILES J.A.R., AUSTIN F.J., GAUCHEY J.E. - The development of homologous neutralizing antibody during a type 1 poliomyelitis epidemic.
J. of Hyg. 1958, 56, n°3, 347-354.
- 99- MILLER C.A., WENNER H.A. - Antibody responses to naturally occurring poliomyelitis infections in children. I. Neutralizing antibodies against the prototype and patient's own viruses. *Pediat.* 1954, 14, n°6, p. 573.

- 100- MILLER C.A., BAUMEISTER J. - Antibody responses to naturally occurring poliomyelitis infections. II. Studies by the complement fixation method.
Pediat. 1955, 15, 392-400.
- 101- MILLER C.A., LENAHAHAN M.F. - Antibody responses to naturally occurring poliomyelitis infections. III. Studies of households contacts by the pH indicator method.
Pediat. 1956, 17, n°4, 489-502.
- 102- MOLLARET P. - Démembrement de la poliomyélite.
Presse Médicale, 1950, 58, n°62 p. 1096-1099
n°68 p. 1223-1208
n°69 p. 1223-1225
n°71 p. 1255-1260
- 103- MONNET P., VINCENT P., HUMBERT G., PUGEAUT R. -
Formes inhabituelles de poliomyélite infectieuse.
Lyon Méd. 1959, 201, n°14, 603-619.
- 104- MOULIN M. - Intérêt pratique du taux d'anticorps poliomyé-
litiques dans la maladie de Heine Médin et les syndromes
cliniquement voisins.
Lyon Méd., 1960, 203, n°20, 1389-1391.
- 105- ODDO F.G. - La ricerca degli anticorpi neutralizzanti il
virus poliomiolitico.
Giorn. di Mal. Inf. e Parasit. 1960, 12, n°1 et 2, p.35
- 106- PAUL J.R. - Epidémiologie de la poliomyélite.
Monog. de l'O.M.S. Poliomyélite, 1955, p. 9-30.
- 107- PAUL J.R., MELNICK J.L., -Poliomyelitis.
(in Diagnostic Procedure for virus and rickettsial disease
Am. Publ. Health Ass., 1956, 53-90).
- 108- PAUL J.R., RIORDAN J.T., MELNICK J.L. - Antibodies for three
different antigenic types of poliomyelitis virus in sera
from North Alaskan Eskimos.
Am. J. Hyg. 1951, 54, n°2, 275-285.
- 109- PAUL J.R., HORSTMANN D.M., NIEDERMANN J.C. - Immunity in
poliomyelitis infection : observations in experimental
epidemiology.
In Immunity and virus infection. V.A. Najjar, editor.
1959, 233-245.
- 110- PIERCE W.F. - Virologic and serologic studies in a family
out-break of poliomyelitis.
New Engl. J. of Med., 1958, 258, n°7, 333-334.

- 111- RHODES A.J., WOOD W., DUNCAN D. - Les tests de laboratoire en particulier les techniques de culture de tissu, dans le diagnostic de la poliomyélite.
Monog. de l'O.M.S., Poliom. 1955, 245-278.
- 112- ROBBINS F.C., ENDERS J.F., WELLER T.H., FLORENTINO G.L. Studies on cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. V. The direct isolation and serologic identification of virus strains in tissue culture from patients with non paralytic and paralytic poliomyelitis.
Am. J. Hyg. 1951, 54, 286-293.
- 113- ROBBINS F.C., ENDERS J.F., WELLER T.H. - Cytopathogenic effect of poliomyelitis viruses in vitro on human embryonic tissue.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950, 75, 370-374.
- 114- RODSHTEIN O.A., PRATUSEVICH R.M. - Virological characteristics of some clinical forms of poliomyelitis.
Vopr. Virusol. 1959, 4, n°2, 61-66.
- 115- ROGER F., ROGER A. - Etat du diagnostic des infections poliomyélitiques par la réaction cinétique de séro-neutralisation pendant le mois de septembre 1959.
Ann. de l'Inst. Pasteur, 1960, 98, n°2, p. 224.
- 116- ROSEN L., BELL J.A., HUEBNER R.J. - Enterovirus infections of children in a Washington, D.C., welfare institution. in Viral Infections of Infancy and Childhood, edited by H.M. Rose, 1960, 119-127.
- 117- RUDDER (De) B. - Akute poliomyelitis ohne liquorveränderung
Dtsch. Med. Wschr. 1958, 83, n°31, 1309-1310.
- 118- RYDENSTAM B. - Some atypical cases of polioencephalitis.
Act. Med. Scand. 1956, 154, supp. 316, 50-54.
- 119- SABIN A.B. - Role of ECHO viruses in human disease. In viral infections of infancy and childhood edited by H.M. Rose, 1960, 55-77
- 120- SABIN A.B. - Présent status of attenuated live virus poliomyelitis vaccine.
J. of Am. Med. Ass. 1956, 162, n°18, 1589-1596.
- 121- SABIN A.B. - L'immunité dans la poliomyélite, en rapport avec la vaccination.
Monog. de l'O.M.S. Poliomyélite 1955, 309-349.

- 122- SABIN A.B. - Transitory appearance of the type 2 neutralizing antibody in patients infected with type 1 poliomyelitis virus.
J. Exp. Med. 1952, 96, 99-106.
- 123- SABIN A.B. - Characteristics of naturally acquired immunity in poliomyelitis and of immunity induced by killed and live virus vaccine.
In Immunity and Virus infection, V.A. Najjar, editor, 1959, p. 211.
- 124- SABIN A.B., KRUMBIEGEL E.R., WIGAND R. - ECHO type 9 virus disease.
Am. J. Dis. Child. 1958, 96, 197-219.
- 125- SABIN A.B. - Properties of attenuated polioviruses and their behavior in human beings.
Cell. Biology Nucleic acids and viruses.
Spec. Publ. of the N.Y. Acad. of Sci. 1957, 5, 113-127.
- 126- SALK J.E. - A concept of the mechanism of immunity for preventing paralysis in poliomyelitis.
Ann. of N.Y. Acad. Sci. 1955, 61, 1023-1038.
- 127- SALK J.E., YOUNGNER J.S., WARD E.N. - Use of color change of phenol red as the indicator in titrating poliomyelitis virus or its antibody in a tissue culture system.
Am. J. Hyg. 1954, 60, 214-230.
- 128- SCHMIDT N.J., LENNETTE E.H. - A microflocculation test for poliomyelitis (with observations on the flocculating antibody response in human poliomyelitis)
Am. J. Hyg. 1959, 70, 51-65.
- 129- SHELOKOV A., HABEL K. - Subclinical poliomyelitis in a new born infant due to intra uterine infection.
J.A.M.A. 1956, 160, 465-466.
- 130- SHERMAN I.C., KIMELBLAT S.J. - Facial paralysis in poliomyelitis. Report of 3 patients with unusual delayed paralysis
Neurology 1959, 9, 282-287.
- 131- SOHIER R., CHARDONNET Y., FREYDIER J. - Etude comparée des méthodes de recherche des anticorps neutralisants par la technique habituelle et par celle d'immuno-activation de GARD, avant et après injection de vaccin poliomyélique inactivé.
Ann. de l'Inst. Pasteur, 1960, 98, p.7

- 132- SOHIER R., MARCHAL J., CHARDONNET Y., FREYDIER J.,
CHALLUT-THAL F. et GAUDIN G.
Etude sur l'immunité antipoliomyélitique en France.
Enquête sérologique dans trois collectivités.
Bull. de l'Inst. Nat. Hyg. 1959, 14, n°2, 445-492.
- 133- STEIGMAN A.J. - Poliomyelitis properties of certain non
polio-viruses. Enterovirus and Heine Medin disease.
J. Mt Sinai Hosp. 1958, 25, 391-404.
- 134- STEIGMAN A.J., LIPTON M.M. - Poliovirus neutralizing anti-
body in faeces of poliomyelitic children.
The Lancet, 1959, n° 7097, p. 272
- 135- STEIGMAN A.J., LIPTON M.M., DIZON F.C. - Poliovirus antibody
in cerebrospinal fluid.
A.M.A.J. of Diseases of Children 1958, 96, n°4, p. 543
- 136- SVEDMYR A., ENDERS J.F., HOLLOWAY A. - Complement fixation
with the three types of poliomyelitis viruses propagated in
tissue culture.
Am. J. Hyg. 1953, 57, 60-70.
- 137- THIEFFRY S., MARTIN C., ARTHUIS M. - Les formes encéphali-
tiques de la maladie de Heine Médin.
Sem. Hôp. Paris, 1959, n° 18/4, p. I349-I355.
- 138- THIEFFRY S., ARTHUIS M., MARTIN C., CELERS J., DROUHET V.
Apport des examens de laboratoire pour le diagnostic de la
poliomyélite.
Sem. Hôp. Paris, 1959, n° 18/4, p. I343-1349.
- 139- THIEFFRY S., ARTHUIS M., MARTIN C. - Diagnostic de la po-
liomyélite du "tout petit".
VIème Sympos. de l'Ass. Europ. pour la Polio, 1959, 274-289
- 140- THIEFFRY S., ARTHUIS M., LYON G. - Intérêt et valeur des
recherches virologiques en pratique neurologique.
Rev. Neur. 1960, 103, n°2, p. I53.
- 141- THIODET J., MASSONAT J., FOURRIER A., COURTINE J.C. -
Etude statistique sur 686 poliomyélites paralytiques, obser-
vées à la clinique des maladies infectieuses (Alger)
au cours des quatre dernières années.
Algérie Méd. 1961, 64, 609-621.
- 142- SAID G.E. - Etudes sérologiques préliminaires sur deux
groupes d'enfants à l'occasion d'une épidémie de poliomyé-
lite.
Thèse Paris, 1957, n° 5561.

- 143- VINCENT P. - Valeur pratique du dosage des anticorps poliomyélitiques.
Rev. Lyon de Méd., 1959, 8, n°13, 931-935.
- 144- VOROSHILOVA M.K., CHUMAKOV M. - Poliomyelitis-like properties of A B IV Cocksackie A, 7 group of viruses.
Prog. Med. Virol. 1959, 2, 106-170.
- 145- WARD R., CHANG C.C., RADER D.L. - Antibody formation in children naturally infected with polioviruses.
A.M.A.J. of Dis. of Child., 1956, 92, 451-452.
- 146- WARD R., CHANG C.C., RADER D.L. - Importance of optimum amounts of virus to demonstrate neutralizing antibody rise in convalescent poliomyelitis sera.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 90, 162-165.
- 147- WILT J., STACKIW W., HILDES J.A., TAYLOR E., ALCOCK A.J.W. The immune status of poliomyelitis patients.
The Can. Med. Ass. J., 1958, 78, n°1, 32-34.
- 148- YOUNGNER J.S. - Demonstration of neutralizing antibodies for poliomyelitis viruses.
Ann. of N.Y. Acad. Sci. 1955, 61, 774-780.
- 149- YOUNGNER J.S. - Monolayer tissue cultures. I. Preparation and standardization of suspension of trypsin dispersed monkey kidney-cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954, 85, 202-205.
- 150- YOUNGNER J.S. - Monolayer tissue cultures.
II. Poliomyelitis virus assay in roller tube cultures of trypsin dispersed monkey kidney.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 85, 527-530.
- 151- YOUNGNER J.S. - Monolayer tissue cultures.
III. Propagation of poliomyelitis viruses in cultures of trypsin dispersed monkey kidney-cells.
J. of Immunol., 1954, 73, 392-396.
- 152- YOUNGNER J.S., SALK J.E. - Antibody titer for seven different type 1 strains of poliomyelitis virus in children vaccinated with the mahoney strain.
Am. J. Hyg. 1956, 63, 198-203.

